

10/500705

PCT/JPO3/06777

24.07.03

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

REC'D 15 AUG 2003

WIPO

PCT

出願年月日

Date of Application:

2002年 5月31日

出願番号

Application Number:

特願2002-158467

[ST.10/C]:

[JP2002-158467]

出願人

Applicant(s):

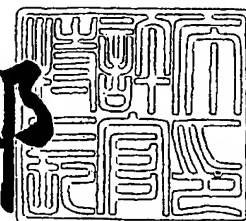
エーザイ株式会社

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 7月10日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

太田信一郎



出証番号 出証特2003-3051288

【書類名】 特許願

【整理番号】 EP02SM0002

【提出日】 平成14年 5月31日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 31/52

【発明者】

 【住所又は居所】 茨城県稲敷郡阿見町南平台 1-12-7

 【氏名】 大井 紀人

【発明者】

 【住所又は居所】 茨城県土浦市大字乙戸 1032-19

 【氏名】 佐藤 信明

【発明者】

 【住所又は居所】 茨城県つくば市天久保 4-8-7 ESPERA DO
MO1-102

 【氏名】 副島 太啓

【発明者】

 【住所又は居所】 茨城県つくば市稲荷前 9-7 エランドつくばね第2 寮2
04

 【氏名】 土幸 隆司

【発明者】

 【住所又は居所】 茨城県つくば市松代 3-17-7 パンパイツ 201

 【氏名】 寺内 太朗

【発明者】

 【住所又は居所】 茨城県つくば市上横場 2574-20-B102

 【氏名】 直江 吉充

【発明者】

 【住所又は居所】 茨城県つくば市天久保 2-23-5 メゾン学園 301号
室

 【氏名】 元木 貴史

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市蓮沼 2 4 8 - 1 8

【氏名】 光村 直洋

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市春日 2 - 2 4 - 1 エクセラン春日 3 0
6

【氏名】 網野 宏行

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市松代 5 丁目 2 - 3 6

【氏名】 大郷 真

【特許出願人】

【識別番号】 000000217

【住所又は居所】 東京都文京区小石川 4 丁目 6 番 1 0 号

【氏名又は名称】 エーザイ株式会社

【代表者】 内藤晴夫

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 004983

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

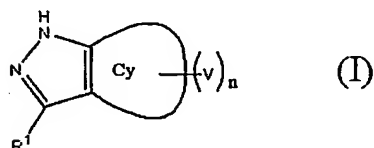
【書類名】 明細書

【発明の名称】 ピラゾール化合物およびこれを含んでなる医薬組成物

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式(I)で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物

【化 1】



式中、R¹は式—(CO)_h—(NR^a)_j—(CR^b=CR^c)_k—Ar（前記式中R^a、R^bおよびR^cはそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有していてもよいC₁—6アルキル基、置換基を有していてもよいC₂—6アルケニル基、置換基を有していてもよいC₁—6アルコキシ基、置換基を有していてもよいC₂—6アルケニルオキシ基、置換基を有していてもよいC₁—6アルキルチオ基、置換基を有していてもよいC₂—6アルケニルチオ基、置換基を有していてもよいC₃—8シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい5～14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよいC₆—14芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5～14員芳香族複素環式基を示し、Arは置換基を有していてもよいC₆—14芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5～14員芳香族複素環式基を意味し、h、jおよびkはそれぞれ独立して0または1を意味する）で表される基を意味する；Cyは5または6員芳香族複素環を意味する；

Vは式 —L—X—Y（式中、Lは単結合、置換基を有していてもよいC₁—6アルキレン基、置換基を有していてもよいC₂—6アルケニレン基または置換基を有していてもよいC₂—6アルキニレン基を意味する；

Xは単結合、—NR⁷—、—O—、—CO—、—S—、—SO—、—SO₂—、—CO—NR⁸—Z—、—C(O)O—、—NR⁸—CO—Z—、—NR⁸—C(O)O—、—NR⁸—S—、—NR⁸—SO—、—NR⁸—SO₂—Z—、—NR⁹—CO—NR¹⁰—、—NR⁹—CS—NR¹⁰—、—S(O)_m—NR

$11-Z-$ 、 $-C(=NR^{12})-NR^{13}-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)-NR^{14}-$ または $-CH_2-NR^8-COR^7$ （前記式中、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} および R^{14} は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有していてもよい C_1-6 アルキル基、置換基を有していてもよい C_2-6 アルケニル基、置換基を有していてもよい C_2-6 アルキニル基、置換基を有していてもよい C_1-6 アルコキシ基、置換基を有していてもよい C_2-6 アルケニルオキシ基、置換基を有していてもよい C_1-6 アルキルチオ基、置換基を有していてもよい C_2-6 アルケニルチオ基、置換基を有していてもよい C_3-8 シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_3-8 シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい5～14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい C_6-14 芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5～14員芳香族複素環式基を意味し、 Z は単結合または置換基を有していてもよい C_1-6 アルキレン基を意味し、 m は0、1または2を意味する。）で表わされる基を意味する；

Y は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、水酸基、シアノ基、カルボキシル基または置換されていてもよい C_1-6 アルキル基、置換されていてもよい C_2-6 アルケニル基、置換されていてもよい C_2-6 アルキニル基、置換されていてもよい C_1-6 アルコキシ基、置換されていてもよい C_3-8 シクロアルキル基、置換されていてもよい C_3-8 シクロアルケニル基、置換されていてもよい5～14員非芳香族複素環式基、置換されていてもよい C_6-14 芳香族炭化水素環式基、置換されていてもよい5～14員芳香族複素環式基、置換されていてもよいアミノ基もしくは式 $-W-R^{11}$ （式中、 W は CO または SO_2 を示し； R^{11} は置換基を有していてもよい C_1-6 アルキル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい C_6-14 芳香族炭化水素環式基または置換されていてもよい5～14員芳香族複素環式基を意味する）で表される基からなる群から選ばれるいずれかの基を意味する；）を意味する；

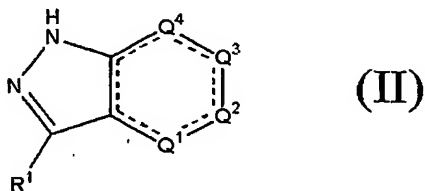
n は0、1、2、3または4を意味し、 n が2以上の場合、複数の V はそれぞれ独立して上記定義による $-L-X-Y$ を意味する。

【請求項2】 C_y が5員芳香族複素環を構成する請求項1記載の化合物もしくは

その塩またはそれらの水和物。

【請求項 3】一般式 (II) で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【化 2】



式中、 $Q^1 \sim Q^4$ はそれぞれ独立して $-NV^1-$ 、 $-CV^2=$ 、 $-N=$ 、 $-N(\rightarrow O)=$ または $-CO-$ を意味するものであって、 $Q^1 \sim Q^4$ のうち少なくとも一つは $-NV^1-$ または $-N=$ 、 $-N(\rightarrow O)=$ を意味する；

R^1 は式 $-(CO)_h-(NR^a)_j-(CR^b=CR^c)_k-Ar$ (前記式中 R^a 、 R^b および R^c はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニルオキシ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニルチオ基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい $5 \sim 14$ 員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい $5 \sim 14$ 員芳香族複素環式基を示し、 Ar は置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい $5 \sim 14$ 員芳香族複素環式基を意味し、 h 、 j および k はそれぞれ独立して 0 または 1 を意味する) で表される基を意味する；

V^1 、 V^2 はそれぞれ独立して式 $-L-X-Y$ (式中、 L は単結合、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニレン基または置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニレン基を意味する)；

X は単結合、 $-NR^7-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-NR^8-Z-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-NR^8-CO-Z-$ 、 $-NR^8-C$

(O) O-、 $-NR^8-S-$ 、 $-NR^8-SO-$ 、 $-NR^8-SO_2-Z-$ 、 $-NR^9-CO-NR^{10}-$ 、 $-NR^9-CS-NR^{10}-$ 、 $-S(O)_m-NR^{11}-Z-$ 、 $-C(=NR^{12})-NR^{13}-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)-NR^{14}-$ または $-CH_2-NR^8-COR^7$ (前記式中、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} および R^{14} は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有していてもよい C_1-6 アルキル基、置換基を有していてもよい C_2-6 アルケニル基、置換基を有していてもよい C_2-6 アルキニル基、置換基を有していてもよい C_1-6 アルコキシ基、置換基を有していてもよい C_2-6 アルケニルオキシ基、置換基を有していてもよい C_1-6 アルキルチオ基、置換基を有していてもよい C_2-6 アルケニルチオ基、置換基を有していてもよい C_3-8 シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_3-8 シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい5~14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい C_6-14 芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5~14員芳香族複素環式基を意味し、 Z は単結合または置換基を有していてもよい C_1-6 アルキレン基を意味し、 m は0、1または2を意味する。)で表わされる基を意味する;

Y は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、水酸基、シアノ基、カルボキシ基またはそれぞれ置換されていてもよい C_1-6 アルキル基、置換されていてもよい C_2-6 アルケニル基、置換されていてもよい C_2-6 アルキニル基、置換されていてもよい C_1-6 アルコキシ基、置換されていてもよい C_3-8 シクロアルキル基、置換されていてもよい C_3-8 シクロアルケニル基、置換されていてもよい5~14員非芳香族複素環式基、置換されていてもよい C_6-14 芳香族炭化水素環式基、置換されていてもよい5~14員芳香族複素環式基、置換されていてもよいアミノ基もしくは式 $-W-R^{11}$ (式中、 W は CO または SO_2 を示し; R^{11} はそれぞれ置換基を有していてもよい C_1-6 アルキル基、アミノ基、 C_6-14 芳香族炭化水素環式基または5~14員芳香族複素環式基を意味する)で表される基からなる群から選ばれるいずれかの基を意味する;)を意味する。

【請求項4】 $Q^1 \sim Q^4$ のうち、いずれか1つが $-N=$ であって、それ以外は-

CV² = である請求項 3 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 5】 Q¹ ~ Q⁴ のうち、Q¹、Q³ または Q⁴ のいずれか 1 つが -N= であって、それ以外は -CV² = である請求項 3 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 6】 Q¹ ~ Q⁴ のうち、いずれか 2 つが -N= であって、それ以外は -CV² = である請求項 3 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 7】 Q¹ ~ Q⁴ のうち、Q¹、Q³ または Q⁴ のいずれか 2 つが -N= であって、それ以外は -CV² = である請求項 3 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 8】 Q¹ ~ Q⁴ のうち、いずれか 3 つが -N= であって、それ以外は -CV² = である請求項 3 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 9】 Q¹、Q³、Q⁴ が -N= である請求項 3 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

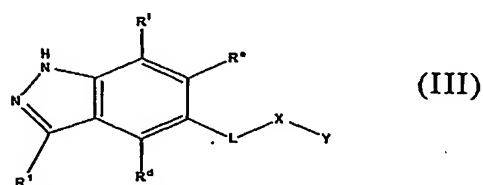
【請求項 10】 Q¹ ~ Q⁴ のうち、少なくとも 1 つが -CO- である請求項 3 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 11】 Q¹ が -CO- であり、かつ Q² が -NV¹- であり、かつ Q³ および Q⁴ が -CV² = である請求項 3 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 12】 Q³ が -CO- であり、かつ Q² が -NV¹- であり、かつ Q¹ および Q⁴ が -CV² = である請求項 3 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 13】 一般式(III)で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【化 3】



式中、R¹ は式 - (CO)_h - (NR^a)_j - (CR^b=CR^c)_k - Ar (前記式中 R^a、R^b および R^c はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸

基、置換基を有していてもよい C_1-6 アルキル基、置換基を有していてもよい C_2-6 アルケニル基、置換基を有していてもよい C_1-6 アルコキシ基、置換基を有していてもよい C_2-6 アルケニルオキシ基、置換基を有していてもよい C_1-6 アルキルチオ基、置換基を有していてもよい C_2-6 アルケニルチオ基、置換基を有していてもよい C_3-8 シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい 5~14 員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい C_6-14 芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい 5~14 員芳香族複素環式基を示し、Ar は置換基を有していてもよい C_6-14 芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい 5~14 員芳香族複素環式基を意味し、h、j および k はそれぞれ独立して 0 または 1 (ただし、h および j が 0 のとき、k は 1 である) を意味する) で表される基を意味する;

R^d、R^e および R^f はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよい C_1-6 アルキル基、置換基を有していてもよい C_1-6 アルコキシ基、置換基を有していてもよい C_2-7 アシル基、 $-CO-NR^{2a}R^{2b}$ 、 $-NR^{2b}CO-R^{2a}$ または $-NR^{2a}R^{2b}$ を意味する (前記式中、R^{2a} および R^{2b} はそれぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよい C_1-6 アルキル基を意味する) ;

L は単結合、置換基を有していてもよい C_1-6 アルキレン基、置換基を有していてもよい C_2-6 アルケニレン基または置換基を有していてもよい C_2-6 アルキニレン基を意味する ;

X は単結合、 $-NR^7-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-NR^8-Z-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-NR^8-CO-Z-$ 、 $-NR^8-C(O)O-$ 、 $-NR^8-S-$ 、 $-NR^8-SO-$ 、 $-NR^8-SO_2-Z-$ 、 $-NR^9-CO-NR^{10}-$ 、 $-NR^9-CS-NR^{10}-$ 、 $-S(O)_m-NR^{11}-Z-$ 、 $-C(=NR^{12})-NR^{13}-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)-NR^{14}-$ または $-CH_2-NR^8-COR^7$ (前記式中、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³ および R¹⁴ は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有していてもよい C_1-6 アルキル基、置換

基を有していてもよいC₂—6アルケニル基、置換基を有していてもよいC₂—6アルキニル基、置換基を有していてもよいC₁—6アルコキシ基、置換基を有していてもよいC₂—6アルケニルオキシ基、置換基を有していてもよいC₁—6アルキルチオ基、置換基を有していてもよいC₂—6アルケニルチオ基、置換基を有していてもよいC₃—8シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC₃—8シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい5～14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよいC₆—14芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5～14員芳香族複素環式基を意味し、Zは単結合または置換基を有していてもよいC₁—6アルキレン基を意味し、mは0、1または2を意味する。)で表わされる基を意味する;

Yは水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、水酸基、シアノ基、カルボキシル基または置換されていてもよいC₁—6アルキル基、置換されていてもよいC₂—6アルケニル基、置換されていてもよいC₂—6アルキニル基、置換されていてもよいC₁—6アルコキシ基、置換されていてもよいC₃—8シクロアルキル基、置換されていてもよいC₃—8シクロアルケニル基、置換されていてもよい5～14員非芳香族複素環式基、置換されていてもよいC₆—14芳香族炭化水素環式基、置換されていてもよい5～14員芳香族複素環式基、置換されていてもよいアミノ基もしくは式—W—R¹¹ (式中、WはCOまたはSO₂を示し; R¹¹はそれぞれ置換基を有していてもよいC₁—6アルキル基、アミノ基、C₆—14芳香族炭化水素環式基または5～14員芳香族複素環式基を意味する)で表される基からなる群から選ばれるいずれかの基を意味する。

【請求項14】 R^d、R^eおよびR^fのうち、少なくともいずれかが水素原子でない請求項13記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項15】 R^bまたはR^cのうち少なくとも一つが水素原子でなく、かつ、Lが単結合、置換基を有していてもよいC₂—6アルケニレン基または置換基を有していてもよいC₂—6アルキニレン基である (ただし、Lが単結合のとき、Xが単結合でありかつ、Yが置換基を有していてもよいC₁—6アルキル基、置換基を有していてもよいC₃—8シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC₃—8シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい5～14員非芳香族複

素環式基、置換基を有していてもよい C_6-14 芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい 5～14 員芳香族複素環式基である場合は除く。) 請求項 13 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 16】 少なくとも h または j のいずれかが 1 である請求項 13 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 17】 h および j が 0 であり、かつ k が 1 である請求項 1～13 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 18】 h、j および k が 0 である請求項 1～12 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 19】 L が単結合またはメチレン基である請求項 1～18 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 20】 L が単結合である請求項 1～18 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 21】 R^b および/または R^c が水素原子である請求項 1～13 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 22】 A_r が C_6-14 芳香族炭化水素環式基または 5～14 員芳香族複素環式基であり、かつ、 A_r が下記の置換基群 a から選ばれる 1～3 個の基で置換されていてもよい基である請求項 1～21 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

<置換基群 a> (1) 下記<置換基群 b>から選ばれる 1～3 個の基でそれぞれ置換されていてもよい (a) C_1-6 アルキル基、(b) C_1-6 アルコキシ基、(c) C_1-7 アシル基、(d) アミド基、(e) アミノ基、(f) C_3-8 シクロアルキル基、(2) ハロゲン原子、(3) 水酸基、(4) ニトロ基、(5) シアノ基および (6) カルボキシル基からなる群;

<置換基群 b> C_1-6 アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基およびカルボキシル基からなる群。

【請求項 23】 A_r がフェニル基、ナフチル基、または 5～10 芳香族複素環式基であり、かつ、 A_r が請求項 22 記載の置換基群 a から選ばれる 1～3 個の基で置換されていてもよい基である請求項 1～21 いずれか 1 項記載の化合物もし

くはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 24】 A_r がフェニル基、2-ナフチル基、ピリジル基、2-チエニル基、2-フリル基、2-ベンゾフリル基、2-キノリル基または2-ベンゾチエニル基であり、かつ、 A_r が請求項 22 記載の置換基群 a から選ばれる 1~3 個の基で置換されていてもよい基である請求項 1~21 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 25】 A_r が 2-ナフチル基、2-ベンゾフリル基または 2-ベンゾチエニル基であり、かつ、 A_r が請求項 22 記載の置換基群 a から選ばれる 1~3 個の基で置換されていてもよい基である請求項 1~21 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 26】置換基群 a が (1) ハロゲン原子、水酸基およびシアノ基からなる群から選ばれる 1~3 個の基でそれぞれ置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、(2) ハロゲン原子、水酸基およびシアノ基からなる群から選ばれる 1~3 個の基でそれぞれ置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、(3) ハロゲン原子、(4) 水酸基および (5) シアノ基からなる群である請求項 22~25 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 27】置換基群 a がハロゲン原子である請求項 22~25 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 28】 X が $-CO-NR^8-Z-$ 、 $-NR^8-CO-Z-$ または $-NR^8-SO_2-Z-$ (式中、 R^8 および Z は請求項 1 記載の R^8 および Z と同意義を意味する。) で表わされる基である請求項 1~27 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 29】 R^8 が水素原子である請求項 28 の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 30】 X が $-CO-NH-(CH_2)_t-$ (式中、 t は 0 または 1 を意味する。) で表わされる基である請求項 1~27 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 31】 X が $-NH-CO-(CH_2)_t-$ (式中、 t は 0 または 1 を意味する。) で表わされる基である請求項 1~27 いずれか 1 項記載の化合物もし

くはその塩またはそれらの水和物。

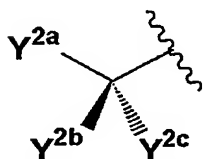
【請求項 3 2】 Y が C_{1-6} アルキル基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-8} シクロアルキル基、5～14 員非芳香族複素環式基または 5～14 員芳香族複素環式基であり、かつ、Y が下記置換基群 a 2 から選ばれる 1～3 個の基で置換されていてもよい基である請求項 1～3 1 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

<置換基群 a 2> (1) 下記<置換基群 b 2>から選ばれる 1～3 個の基でそれぞれ置換されていてもよい (a) C_{1-6} アルキル基、(b) C_{2-6} アルケニル基、(c) C_{2-6} アルキニル基、(d) C_{1-6} アルコキシ基、(e) C_{2-7} アシル基、(f) アミド基、(g) アミノ基、(h) C_{3-8} シクロアルキル基、(i) C_{3-8} シクロアルケニル基、(j) C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、(k) 5～14 員芳香族複素環式基、(l) C_{6-14} アリロキシ基および (m) 5～14 員非芳香族複素環式基、(2) ハロゲン原子、(3) 水酸基、(4) ニトロ基、(5) シアノ基および (6) カルボキシ基からなる群；

<置換基群 b 2> C_{1-6} アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基およびカルボキシ基からなる群。

【請求項 3 3】 Y が C_{3-8} シクロアルキル基、フェニル基、5 もしくは 6 員非芳香族複素環式基または 5 または 6 員芳香族複素環式基であり、かつ、Y が請求項 3 2 記載の置換基群 a 2 から選ばれる 1～3 個の基で置換されていてもよい基である請求項 1～3 1 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 3 4】 Y がフリル基、チエニル基、ピロリル基、フェニル基、ピリジル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、テトラヒドロフラン-1-イル基、テトラヒドロチオフェン-1-イル基、ピロリジニル基、テトラヒドロフラン-2-オン-1-イル基、ピロリジン-2-オン-1-イル基または式



(式中、 Y^{2a} は、 $-CONH_2$ または $-CH_2OH$ で表わされる基を意味し、

Y^{2b} および Y^{2c} はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよいフェニル基または置換基を有していてもよい C₁₋₆ アルキル基を意味する。) で表わされる基であり、かつ、Y が、請求項 32 記載の置換基群 a² から選ばれる 1~3 個の基で置換されていてもよい基である請求項 1~31 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 35】 Y がフリル基またはチエニル基であり、かつ、Y が請求項 32 記載の置換基群 a² から選ばれる 1~3 個の基で置換されていてもよい基である請求項 1~31 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 36】 置換基群 a² が (1) 下記<置換基群 b²>から選ばれる 1~3 個の基でそれぞれ置換されていてもよい (a) C₁₋₆ アルキル基、(b) C₁₋₆ アルコキシ基、(c) C₁₋₇ アシル基、(d) アミド基、(e) アミノ基、(f) C₃₋₈ シクロアルキル基、(2) ハロゲン原子、(3) 水酸基、(4) ニトロ基、(5) シアノ基および (6) カルボキシル基からなる群であり、<置換基群 b²>が C₁₋₆ アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基およびカルボキシル基からなる群である請求項 32~35 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 37】 置換基群 a² が (1) C₁₋₆ アルコキシ基、(2) ハロゲン原子、(3) シアノ基からなる群である請求項 32~35 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 38】 請求項 1、3 または 13 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物および薬理学上許容される担体からなる医薬組成物。

【請求項 39】 請求項 1、3 または 13 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有してなる c-Jun アミノ末端リン酸化酵素 (JNK) の阻害剤。

【請求項 40】 請求項 1、3 または 13 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有してなる c-Jun アミノ末端リン酸化酵素 1 (JNK1)、c-Jun アミノ末端リン酸化酵素 2 (JNK2) および/または c-Jun アミノ末端リン酸化酵素 3 (JNK3) の阻害剤。

【請求項 41】 請求項 1、3 または 13 記載の化合物もしくはその塩またはそれ

らの水和物を含有してなる免疫性疾患または炎症性疾患の治療剤または予防剤。

【請求項 4 2】請求項 1、3 または 1 3 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有してなる神経変性疾患の治療剤または予防剤。

【請求項 4 3】請求項 1、3 または 1 3 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有してなるアルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症または脊髄小脳変性症の治療剤または予防剤。

【請求項 4 4】請求項 1、3 または 1 3 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の免疫性疾患、炎症性疾患および／または神経変性疾患の治療または予防のための使用。

【請求項 4 5】請求項 1、3 または 1 3 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を、c - J u n アミノ末端リン酸化酵素 (J N K) の阻害が有効な疾患、免疫性疾患、炎症性疾患または神経変性疾患の治療剤または予防剤の製造のために用いる用途。

【請求項 4 6】疾患がアルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症または脊髄小脳変性症である請求項 4 5 に記載した用途。

【請求項 4 7】請求項 1、3 または 1 3 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与して、c - J u n アミノ末端リン酸化酵素 3 (J N K 3) 阻害が有効な疾患、免疫性疾患、炎症性疾患および／または神経変性疾患を治療・予防する方法。

【請求項 4 8】請求項 1、3 または 1 3 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与することにより、c - J u n アミノ末端リン酸化酵素 (J N K) の阻害が有効な疾患、免疫性疾患、炎症性疾患または神経変性疾患を治療または予防する方法。

【請求項 4 9】疾患がアルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症または脊髄小脳変性症である請求項 4 8 に記載した方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、タンパク質リン酸化酵素（プロテインキナーゼ）、特に JNK プロテインキナーゼに対し優れた阻害作用を示す新規なピラゾール化合物に関する。

【0002】

【従来技術】

Mitogen-activated protein kinase（以下、「MAPK」という。）によるカスケードは、酵母から人に至るまで普遍的に存在し、細胞内情報伝達経路のひとつとして非常に重要な役割を果たしている。哺乳動物細胞における MAPK 関連のキナーゼとしては、特に、extracellular signal- regulation kinase（ERK）、p38、c-Jun amino-terminal kinase（JNK；或いは SAPK（=stress-activated protein kinase）とも呼ばれる）の3種類が良く知られている。SAPKはラットから見いだされた JNK の相同体であり、その isoform 群は対応する JNK の isoform 群のそれぞれに対して 90% 以上同等なアミノ酸配列を保持していることが知られている（Nature, 369, 156, 1994）。近年になって MAPK に関与する活性化因子が多数同定され、それに伴い ERK、p38、JNK を活性化するそれぞれの経路が機能的に異なった役割を担っていることが明らかになってきた。特に、JNK 系は以下に示すような理由から医学的および薬学的に価値のある細胞内情報伝達経路の一つと考えられる。JNK は、例えば腫瘍壊死因子 α （TNF- α ）やインターロイキン-1（IL-1）といったサイトカインや、heat shock、紫外光（UV）、X線、等の細胞に対するストレス要因によって活性化され、細胞の増殖や分化だけでなくアポトーシス（細胞死）を誘導する重要な情報伝達経路と考えられている（Science, 270, 1326, 1995）。JNK は、c-Jun の N 末端の Ser 63 および Ser 73 をリン酸化するものとして見出されたが（Nature, 353, 670, 1991）、現在では ATF-2 や Elk-1 といった多くの転写因子をリン酸化しその活性を調節していることが明らかとなっている（EMBO J., 15, 2760, 1996）。JNK には JNK1、JNK2、JNK3 の3種類が存在する。JNK1 および JNK2 は殆どの組織で発現しているのに対し、JNK3 は脳において特に高い発現を示す（Neuron, 14, 67, 1995）。

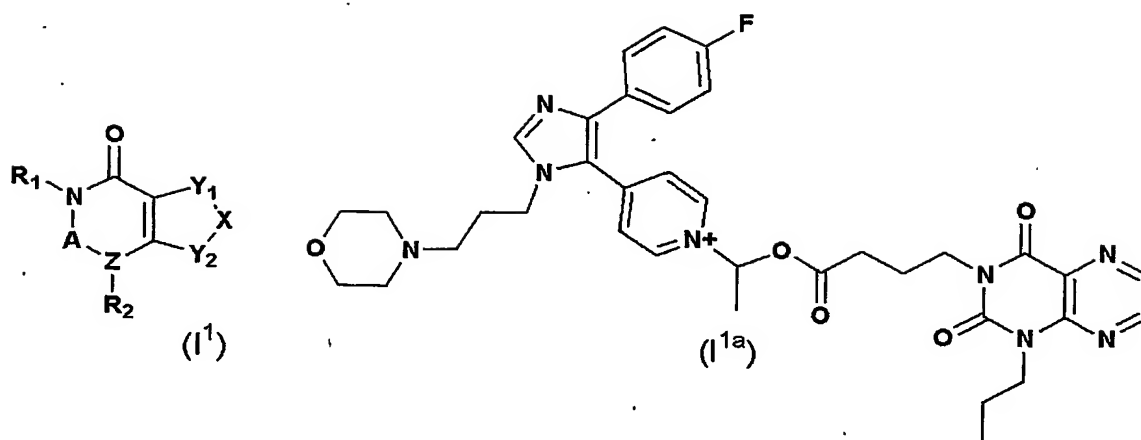
; Neuron, 22, 667, 1999)。JNK1、あるいはJNK2のノックアウトマウスの解析によると、これらのJNKはT細胞の分化や活性化に重要な役割を果たしていることが明らかとなっている (J. Exp. Med., 193, 317, 2001)。一方で、JNK3のノックアウトマウスでは、興奮性アミノ酸レセプターアゴニストであるカイニン酸によって惹起される痙攣に対して耐性を示し、正常のマウスではその後に海馬の神経細胞で認められるアポトーシスがJNK3のノックアウトマウスでは見られなかったとの報告もある (Nature 389, 865, 1997)。培養神経細胞を用いた研究では、神経栄養因子除去などによるアポトーシスの誘導にc-Junのリン酸化が必須であることが証明されていることから (Neuron 14, 927, 1995; J. Neurosci. 18, 751, 1998)、JNKは神経細胞のアポトーシス誘導に重要な役割を果たしていると考えられる。アルツハイマー病やパーキンソン病といった神経変性疾患では、その神経変性過程におけるアポトーシスの重要性が指摘されているが (Nature 407, 802, 2000)、これらの疾患モデル動物を用いた検討 (Proc Natl Acad Sci USA, 98, 10433, 2001; J. Neurosci. 22, 3376, 2002) や患者死後脳を用いた解析 (Neuron, 14, 67, 1995; J. Neurochem., 76, 435, 2001) により、JNKがアルツハイマー病やパーキンソン病における神経変性に関与している可能性を示唆する結果が蓄積されつつある。

【0003】

これまでに、JNK阻害作用を有する低分子物質に関し例えば以下の報告がなされている。

[1]一般式 (I 1)

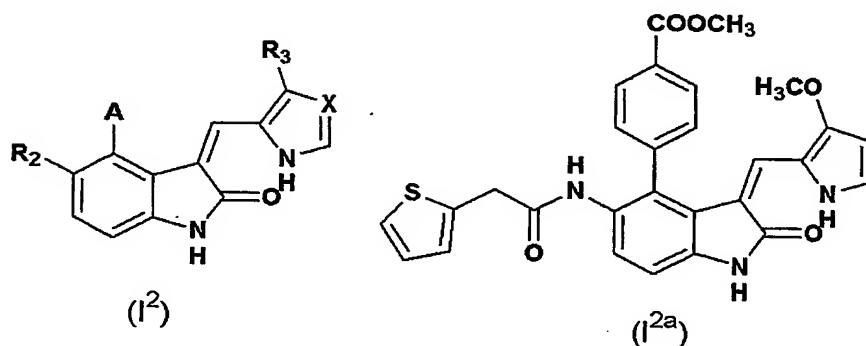
【化 4】



で表わされる抗炎症作用を有する化合物とその具体的態様として式 (I 1 a) で表わされる化合物 (WO 00 / 00491)。

[2]一般式 (I 2)

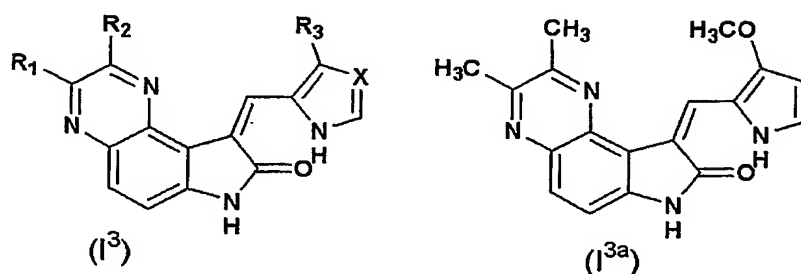
【化 5】



で表わされる 4-アリロキシインドール化合物とその具体的態様として式 (I 2 a) で表わされる化合物 (WO 00 / 35909)。

[3]一般式 (I 3)

【化 6】

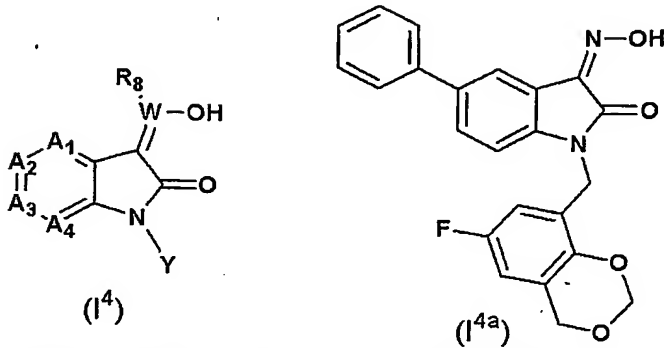


で表わされる 4, 5-ピラジノキシインドール化合物とその具体的態様として式

(I 3 a) で表わされる化合物 (WO 00/35921)。

[4]一般式 (I 4)

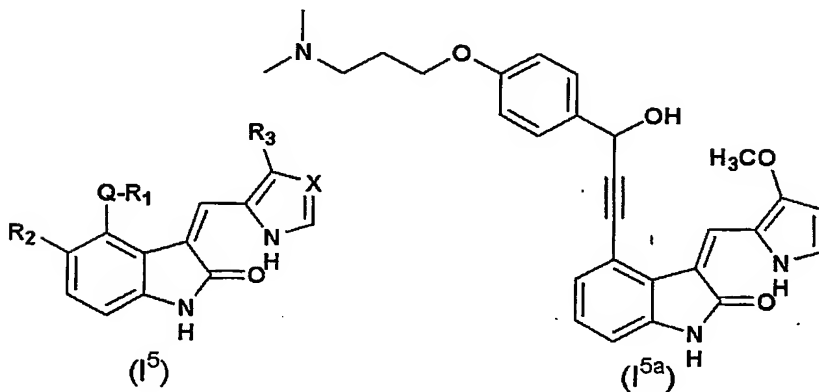
【化 7】



で表わされる化合物とその具体的態様として式 (I 4 a) で表わされる化合物 (WO 00/64872)。

[5]一般式 (I 5)

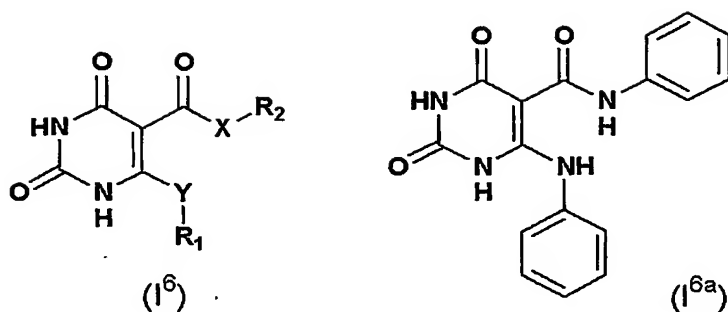
【化 8】



で表わされるオキシインドール誘導体とその具体的態様として式 (I 5 a) で表わされる化合物 (WO 00/35906)。

[6]一般式 (I 6)

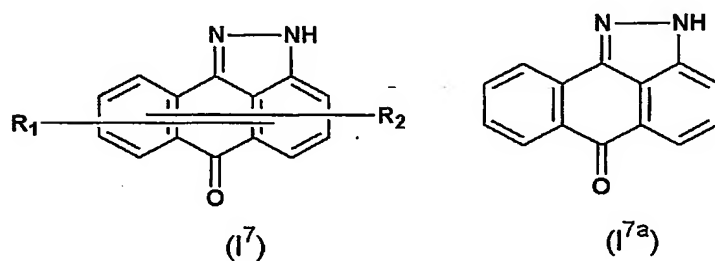
【化 9】



で表わされる JNK 阻害作用を有する化合物とその具体的態様として式 (I 6 a) で表わされる化合物 (WO 00/75118)。

[7]一般式 (I 7)

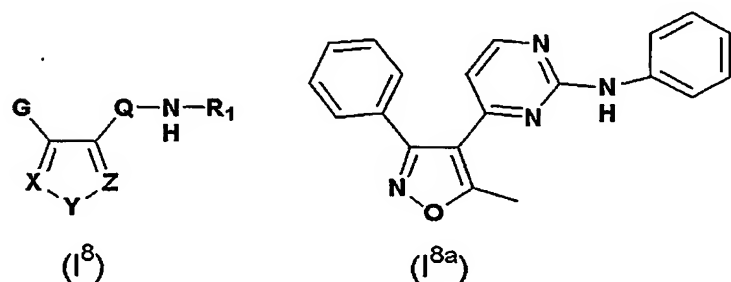
【化 10】



で表わされる JNK 阻害作用を有する化合物とその具体的態様として式 (I 7 a) で表わされる化合物 (WO 01/12609)。

[8]一般式 (I 8)

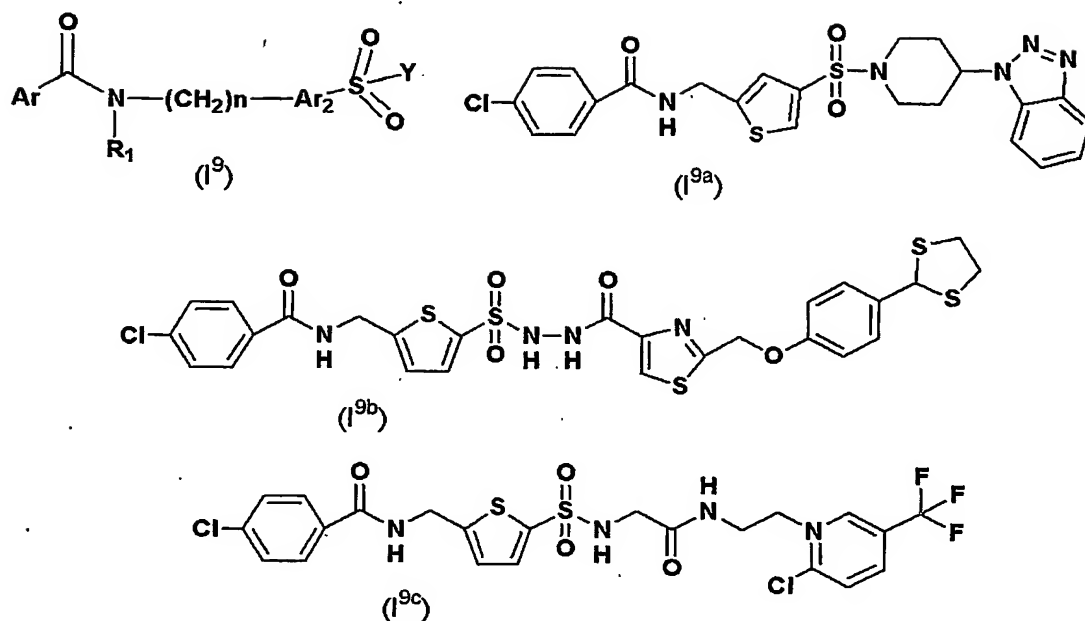
【化 11】



で表わされる JNK 阻害作用を有する化合物とその具体的態様として式 (I 8 a) で表わされる化合物 (WO 01/12621)。

[9]一般式 (I 9)

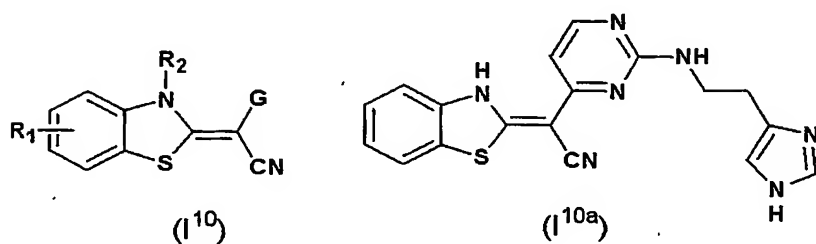
【化 1 2】



で表わされるスルホンアミド誘導体とその具体的態様として式 (I^{9a}) (I^{9b}) (I^{9c}) で表わされる化合物 (WO 01/23378、WO 01/23379、WO 01/23382)。

[10]一般式 (I¹⁰)

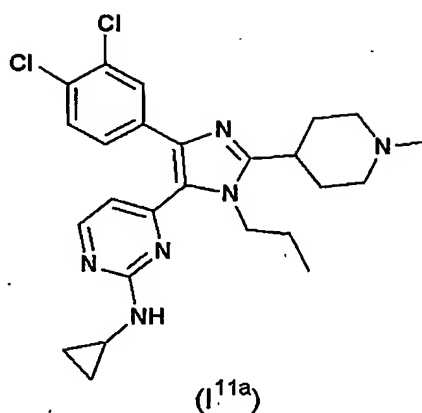
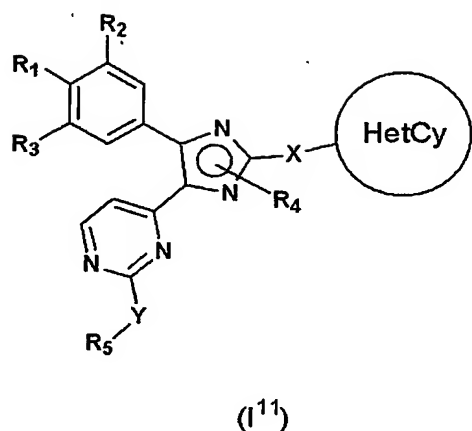
【化 1 3】



で表わされる JNK 阻害作用を有する化合物とその具体的態様として式 (I^{10a}) で表わされる化合物 (EP 01/110957)。

[11]一般式 (I¹¹)

【化14】

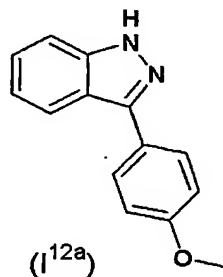
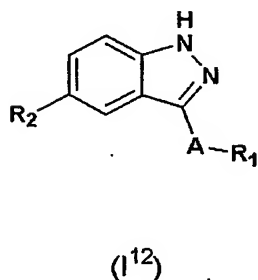


で表わされる JNK 阻害作用を有する化合物とその具体的態様として式 (I 1 1 a) で表わされる化合物 (W001/91749)。

一方で、ピラゾール骨格を有する化合物に関しては、以下の報告のみにとどまる。

[12]一般式 (I 1 2)

【化15】



で表わされる JNK 阻害作用を有する化合物とその具体的態様として式 (I 1 2 a) で表わされる化合物 (W002/10137)。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

上記の如く、JNK系はサイトカインによる各種細胞の活性化や免疫細胞の調節、あるいは各種ストレスシグナルによる神経のアポトーシスに与関する重要なメカニズムの一つとして注目されている。従って、JNK経路、特にJNKプロテインキナーゼに対し阻害作用を示す化合物は、各種の免疫性疾患、炎症性疾患、神経変性疾患の治療薬として有用であると期待することができる。しかしながら

、優れた JNK プロテインキナーゼ阻害作用を示し、且つ、医薬として薬理活性、投与量、安全性等の点を満足する優れた化合物は未だ見出されていない。

【0005】

【課題を解決するための手段】

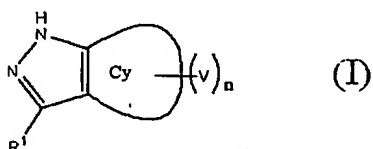
本発明者らは、上記事情に鑑みて、鋭意検討を重ね、精力的に研究を行った結果、JNK 阻害作用を有する新規なピラゾール化合物を見出した。

【0006】

すなわち本発明は、

1) 一般式(I)で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【化16】



式中、R¹は式—(CO)_h—(NR^a)_j—(CR^b=CR^c)_k—Ar (前記式中R^a、R^bおよびR^cはそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有していてもよいC₁—6アルキル基、置換基を有していてもよいC₂—6アルケニル基、置換基を有していてもよいC₁—6アルコキシ基、置換基を有していてもよいC₂—6アルケニルオキシ基、置換基を有していてもよいC₁—6アルキルチオ基、置換基を有していてもよいC₂—6アルケニルチオ基、置換基を有していてもよいC₃—8シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい5～14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよいC₆—14芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5～14員芳香族複素環式基を示し、Arは置換基を有していてもよいC₆—14芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5～14員芳香族複素環式基を意味し、h、jおよびkはそれぞれ独立して0または1を意味する)で表される基を意味する；Cyは5または6員芳香族複素環を意味する；

Vは式—L—X—Y (式中、Lは単結合、置換基を有していてもよいC₁—6アルキレン基、置換基を有していてもよいC₂—6アルケニレン基または置換基を有していてもよいC₂—6アルキニレン基を意味する；

Xは単結合、 $-NR^7-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-NR^8-Z-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-NR^8-CO-Z-$ 、 $-NR^8-C(O)O-$ 、 $-NR^8-S-$ 、 $-NR^8-SO-$ 、 $-NR^8-SO_2-Z-$ 、 $-NR^9-CO-NR^{10}-$ 、 $-NR^9-CS-NR^{10}-$ 、 $-S(O)_m-NR^{11}-Z-$ 、 $-C(=NR^{12})-NR^{13}-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)-NR^{14}-$ または $-CH_2-NR^8-COR^7$ （前記式中、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} および R^{14} は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有していてもよい C_1-6 アルキル基、置換基を有していてもよい C_2-6 アルケニル基、置換基を有していてもよい C_2-6 アルキニル基、置換基を有していてもよい C_1-6 アルコキシ基、置換基を有していてもよい C_2-6 アルケニルオキシ基、置換基を有していてもよい C_1-6 アルキルチオ基、置換基を有していてもよい C_2-6 アルケニルチオ基、置換基を有していてもよい C_3-8 シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_3-8 シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい5～14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい C_6-14 芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5～14員芳香族複素環式基を意味し、Zは単結合または置換基を有していてもよい C_1-6 アルキレン基を意味し、mは0、1または2を意味する。）で表わされる基を意味する；

Yは水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、水酸基、シアノ基、カルボキシ基または置換されていてもよい C_1-6 アルキル基、置換されていてもよい C_2-6 アルケニル基、置換されていてもよい C_2-6 アルキニル基、置換されていてもよい C_1-6 アルコキシ基、置換されていてもよい C_3-8 シクロアルキル基、置換されていてもよい C_3-8 シクロアルケニル基、置換されていてもよい5～14員非芳香族複素環式基、置換されていてもよい C_6-14 芳香族炭化水素環式基、置換されていてもよい5～14員芳香族複素環式基、置換されていてもよいアミノ基もしくは式 $-W-R^{11}$ （式中、WはCOまたは SO_2 を示し； R^{11} は置換基を有していてもよい C_1-6 アルキル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい C_6-14 芳香族炭化水素環式基または置換されていてもよい5～14員芳香族複素環式基を意味する）で表される基からなる群か

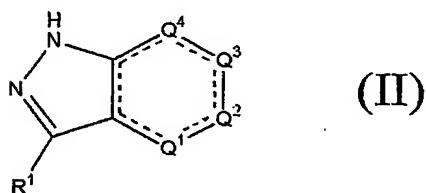
ら選ばれるいずれかの基を意味する；) を意味する；

n は 0、1、2、3 または 4 を意味し、 n が 2 以上の場合、複数の V はそれぞれ独立して上記定義による $-L-X-Y$ を意味する。

2) Cy が 5 員芳香族複素環を構成する 1) 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

3) 一般式 (II) で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【化 17】



式中、 $Q^1 \sim Q^4$ はそれぞれ独立して $-NV^1-$ 、 $-CV^2=$ 、 $-N=$ 、 $-N(\rightarrow O)=$ または $-CO-$ を意味するものであって、 $Q^1 \sim Q^4$ のうち少なくとも一つは $-NV^1-$ または $-N=$ 、 $-N(\rightarrow O)=$ を意味する；

R^1 は式 $(CO)_h - (NR^a)_j - (CR^b = CR^c)_k - Ar$ (前記式中 R^a 、 R^b および R^c はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有していてもよい $C_1 - 6$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_2 - 6$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_1 - 6$ アルコキシ基、置換基を有していてもよい $C_2 - 6$ アルケニルオキシ基、置換基を有していてもよい $C_1 - 6$ アルキルチオ基、置換基を有していてもよい $C_2 - 6$ アルケニルチオ基、置換基を有していてもよい $C_3 - 8$ シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい 5 ~ 14 員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい $C_6 - 14$ 芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい 5 ~ 14 員芳香族複素環式基を示し、 Ar は置換基を有していてもよい $C_6 - 14$ 芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい 5 ~ 14 員芳香族複素環式基を意味し、 h 、 j および k はそれぞれ独立して 0 または 1 を意味する) で表される基を意味する；

V^1 、 V^2 はそれぞれ独立して式 $-L-X-Y$ (式中、 L は単結合、置換基を有していてもよい $C_1 - 6$ アルキレン基、置換基を有していてもよい $C_2 - 6$ アルケニレン基または置換基を有していてもよい $C_2 - 6$ アルキニレン基を意味す

る；

Xは単結合、 $-NR^7-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-NR^8-Z-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-NR^8-CO-Z-$ 、 $-NR^8-C(O)O-$ 、 $-NR^8-S-$ 、 $-NR^8-SO-$ 、 $-NR^8-SO_2-Z-$ 、 $-NR^9-CO-NR^{10}-$ 、 $-NR^9-CS-NR^{10}-$ 、 $-S(O)_m-NR^{11}-Z-$ 、 $-C(=NR^{12})-NR^{13}-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)-NR^{14}-$ または $-CH_2-NR^8-COR^7$ （前記式中、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} および R^{14} は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有していてもよい C_1-6 アルキル基、置換基を有していてもよい C_2-6 アルケニル基、置換基を有していてもよい C_2-6 アルキニル基、置換基を有していてもよい C_1-6 アルコキシ基、置換基を有していてもよい C_2-6 アルケニルオキシ基、置換基を有していてもよい C_1-6 アルキルチオ基、置換基を有していてもよい C_2-6 アルケニルチオ基、置換基を有していてもよい C_3-8 シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_3-8 シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい5～14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい C_6-14 芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5～14員芳香族複素環式基を意味し、Zは単結合または置換基を有していてもよい C_1-6 アルキレン基を意味し、mは0、1または2を意味する。）で表わされる基を意味する；

Yは水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、水酸基、シアノ基、カルボキシル基またはそれぞれ置換されていてもよい C_1-6 アルキル基、置換されていてもよい C_2-6 アルケニル基、置換されていてもよい C_2-6 アルキニル基、置換されていてもよい C_1-6 アルコキシ基、置換されていてもよい C_3-8 シクロアルキル基、置換されていてもよい C_3-8 シクロアルケニル基、置換されていてもよい5～14員非芳香族複素環式基、置換されていてもよい C_6-14 芳香族炭化水素環式基、置換されていてもよい5～14員芳香族複素環式基、置換されていてもよいアミノ基もしくは式 $-W-R^{11}$ （式中、WはCOまたは SO_2 を示し； R^{11} はそれぞれ置換基を有していてもよい C_1-6 アルキル基、アミノ基、 C_6-14 芳香族炭化水素環式基または5～14員芳香族複素環式基を意味す

る)で表される基からなる群から選ばれるいずれかの基を意味する;)を意味する。

4) $Q^1 \sim Q^4$ のうち、いずれか1つが $-N=$ であって、それ以外は $-CV^2=$ である3)記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

5) $Q^1 \sim Q^4$ のうち、 Q^1 、 Q^3 または Q^4 のいずれか1つが $-N=$ であって、それ以外は $-CV^2=$ である3)記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

6) $Q^1 \sim Q^4$ のうち、いずれか2つが $-N=$ であって、それ以外は $-CV^2=$ である3)記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

7) $Q^1 \sim Q^4$ のうち、 Q^1 、 Q^3 または Q^4 のいずれか2つが $-N=$ であって、それ以外は $-CV^2=$ である3)記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

8) $Q^1 \sim Q^4$ のうち、いずれか3つが $-N=$ であって、それ以外は $-CV^2=$ である3)記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

9) Q^1 、 Q^3 、 Q^4 が $-N=$ である3)記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

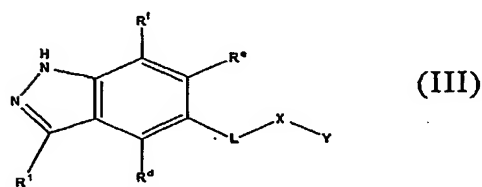
10) $Q^1 \sim Q^4$ のうち、少なくとも1つが $-CO-$ である3)記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

11) Q^1 が $-CO-$ であり、かつ Q^2 が $-NV^1-$ であり、かつ Q^3 および Q^4 が $-CV^2=$ である3)記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

12) Q^3 が $-CO-$ であり、かつ Q^2 が $-NV^1-$ であり、かつ Q^1 および Q^4 が $-CV^2=$ である3)記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

13) 一般式(III)で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【化18】



式中、 R^1 は式 $-(CO)_h-(NR^a)_j-(CR^b=CR^c)_k-Ar$ (前記式中 R^a 、 R^b および R^c はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸

基、置換基を有していてもよい C_1-6 アルキル基、置換基を有していてもよい C_2-6 アルケニル基、置換基を有していてもよい C_1-6 アルコキシ基、置換基を有していてもよい C_2-6 アルケニルオキシ基、置換基を有していてもよい C_1-6 アルキルチオ基、置換基を有していてもよい C_2-6 アルケニルチオ基、置換基を有していてもよい C_3-8 シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい 5~14 員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい C_6-14 芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい 5~14 員芳香族複素環式基を示し、 A_r は置換基を有していてもよい C_6-14 芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい 5~14 員芳香族複素環式基を意味し、 h 、 j および k はそれぞれ独立して 0 または 1 (ただし、 h および j が 0 のとき、 k は 1 である) を意味する) で表される基を意味する；

R^d 、 R^e および R^f はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、置換基を有していてもよい C_1-6 アルキル基、置換基を有していてもよい C_1-6 アルコキシ基、置換基を有していてもよい C_2-7 アシル基、 $-CO-NR^{2a}R^{2b}$ 、 $-NR^{2b}CO-R^{2a}$ または $-NR^{2a}R^{2b}$ を意味する (前記式中、 R^{2a} および R^{2b} はそれぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよい C_1-6 アルキル基を意味する)；

L は単結合、置換基を有していてもよい C_1-6 アルキレン基、置換基を有していてもよい C_2-6 アルケニレン基または置換基を有していてもよい C_2-6 アルキニレン基を意味する；

X は単結合、 $-NR^7-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-NR^8-Z-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-NR^8-CO-Z-$ 、 $-NR^8-C(O)O-$ 、 $-NR^8-S-$ 、 $-NR^8-SO-$ 、 $-NR^8-SO_2-Z-$ 、 $-NR^9-CO-NR^{10}-$ 、 $-NR^9-CS-NR^{10}-$ 、 $-S(O)_m-NR^{11}-Z-$ 、 $-C(=NR^{12})-NR^{13}-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)-NR^{14}-$ または $-CH_2-NR^8-COR^7$ (前記式中、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} および R^{14} は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有していてもよい C_1-6 アルキル基、置換

基を有していてもよいC₂-6アルケニル基、置換基を有していてもよいC₂-6アルキニル基、置換基を有していてもよいC₁-6アルコキシ基、置換基を有していてもよいC₂-6アルケニルオキシ基、置換基を有していてもよいC₁-6アルキルチオ基、置換基を有していてもよいC₂-6アルケニルチオ基、置換基を有していてもよいC₃-8シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC₃-8シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい5~14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよいC₆-14芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5~14員芳香族複素環式基を意味し、Zは単結合または置換基を有していてもよいC₁-6アルキレン基を意味し、mは0、1または2を意味する。)で表わされる基を意味する;

Yは水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、水酸基、シアノ基、カルボキシル基または置換されていてもよいC₁-6アルキル基、置換されていてもよいC₂-6アルケニル基、置換されていてもよいC₂-6アルキニル基、置換されていてもよいC₁-6アルコキシ基、置換されていてもよいC₃-8シクロアルキル基、置換されていてもよいC₃-8シクロアルケニル基、置換されていてもよい5~14員非芳香族複素環式基、置換されていてもよいC₆-14芳香族炭化水素環式基、置換されていてもよい5~14員芳香族複素環式基、置換されていてもよいアミノ基もしくは式-W-R¹¹ (式中、WはCOまたはSO₂を示し; R¹¹はそれぞれ置換基を有していてもよいC₁-6アルキル基、アミノ基、C₆-14芳香族炭化水素環式基または5~14員芳香族複素環式基を意味する)で表される基からなる群から選ばれるいずれかの基を意味する。

14). R^d、R^eおよびR^fのうち、少なくともいずれか一つが水素原子でない13)記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

15) R^bまたはR^cのうち少なくとも一つが水素原子でなく、かつ、Lが単結合、置換基を有していてもよいC₂-6アルケニレン基または置換基を有していてもよいC₂-6アルキニレン基である (ただし、Lが単結合のとき、Xが単結合でありかつ、Yが置換基を有していてもよいC₁-6アルキル基、置換基を有していてもよいC₃-8シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC₃-8シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい5~14員非芳香族複素環式基

、置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい 5～14 員芳香族複素環式基である場合は除く。) 13) 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

16) 少なくとも h または j のいずれかが 1 である 13) 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

17) h および j が 0 であり、かつ k が 1 である 1) ～ 13) いずれか 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

18) h、j および k が 0 である 1) ～ 12) いずれか 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

19) L が単結合またはメチレン基である 1) ～ 18) いずれか 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

20) L が単結合である 1) ～ 18) いずれか 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

21) R^b および / または R^c が水素原子である 1) ～ 13) いずれか 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

22) A_r が C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基または 5～14 員芳香族複素環式基であり、かつ、 A_r が下記の置換基群 a から選ばれる 1～3 個の基で置換されていてもよい基である 1) ～ 21) いずれか 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

<置換基群 a> (1) 下記<置換基群 b>から選ばれる 1～3 個の基でそれぞれ置換されていてもよい (a) C_{1-6} アルキル基、(b) C_{1-6} アルコキシ基、(c) C_{1-7} アシル基、(d) アミド基、(e) アミノ基、(f) C_{3-8} シクロアルキル基、(2) ハロゲン原子、(3) 水酸基、(4) ニトロ基、(5) シアノ基および (6) カルボキシル基からなる群；

<置換基群 b> C_{1-6} アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基およびカルボキシル基からなる群。

23) A_r がフェニル基、ナフチル基、または 5～10 芳香族複素環式基であり、かつ、 A_r が 22) 記載の置換基群 a から選ばれる 1～3 個の基で置換されていてもよい基である 1) ～ 21) いずれか 1 記載の化合物もしくはその塩または

それらの水和物。

24) Ar がフェニル基、2-ナフチル基、ピリジル基、2-チエニル基、2-フリル基、2-ベンゾフリル基、2-キノリル基または2-ベンゾチエニル基であり、かつ、Ar が22) 記載の置換基群 a から選ばれる1~3個の基で置換されていてもよい基である1)~21) いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

25) Ar が2-ナフチル基、2-ベンゾフリル基または2-ベンゾチエニル基であり、かつ、Ar が22) 記載の置換基群 a から選ばれる1~3個の基で置換されていてもよい基である1)~21) いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

26) 置換基群 a が (1) ハロゲン原子、水酸基およびシアノ基からなる群から選ばれる1~3個の基でそれぞれ置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、(2) ハロゲン原子、水酸基およびシアノ基からなる群から選ばれる1~3個の基でそれぞれ置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、(3) ハロゲン原子、(4) 水酸基および(5) シアノ基からなる群である22)~25) いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

27) 置換基群 a がハロゲン原子である22)~25) いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

28) X が $\text{—CO—NR}^8\text{—Z—}$ 、 $\text{—NR}^8\text{—CO—Z—}$ または $\text{—NR}^8\text{—SO}_2\text{—Z—}$ (式中、R⁸ および Z は1) 記載の R⁸ および Z と同意義を意味する。) で表わされる基である1)~27) いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

29) R⁸ が水素原子である28) の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

30) X が $\text{—CO—NH—(CH}_2\text{)}_t\text{—}$ (式中、t は0 または1 を意味する。) で表わされる基である1)~27) いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

31) X が $\text{—NH—CO—(CH}_2\text{)}_t\text{—}$ (式中、t は0 または1 を意味する。) で表わされる基である1)~27) いずれか1記載の化合物もしくはその塩ま

たはそれらの水和物。

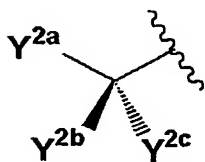
32) YがC₁-6アルキル基、C₆-14芳香族炭化水素環式基、C₁-6アルコキシ基、C₃-8シクロアルキル基、5~14員非芳香族複素環式基または5~14員芳香族複素環式基であり、かつ、Yが下記置換基群a2から選ばれる1~3個の基で置換されていてもよい基である1)~31) いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

<置換基群a2> (1) 下記<置換基群b2>から選ばれる1~3個の基でそれぞれ置換されていてもよい (a) C₁-6アルキル基、(b) C₂-6アルケニル基、(c) C₂-6アルキニル基、(d) C₁-6アルコキシ基、(e) C₂-7アシル基、(f) アミド基、(g) アミノ基、(h) C₃-8シクロアルキル基、(i) C₃-8シクロアルケニル基、(j) C₆-14芳香族炭化水素環式基、(k) 5~14員芳香族複素環式基、(l) C₆-14アリロキシ基および(m) 5~14員非芳香族複素環式基、(2) ハロゲン原子、(3) 水酸基、(4) ニトロ基、(5) シアノ基および(6) カルボキシ基からなる群；

<置換基群b2> C₁-6アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基およびカルボキシ基からなる群。

33) YがC₃-8シクロアルキル基、フェニル基、5もしくは6員非芳香族複素環式基または5または6員芳香族複素環式基であり、かつ、Yが32)記載の置換基群a2から選ばれる1~3個の基で置換されていてもよい基である1)~31) いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

34) Yがフリル基、チエニル基、ピロリル基、フェニル基、ピリジル基、C₃-8シクロアルキル基、テトラヒドロフラン-1-イル基、テトラヒドロチオフェン-1-イル基、ピロリジニル基、テトラヒドロフラン-2-オン-1-イル基、ピロリジン-2-オン-1-イル基または式



(式中、Y^{2a}は、-CONH₂または-CH₂OHで表わされる基を意味し、Y^{2b}およびY^{2c}はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよいフ

エニル基または置換基を有していてもよい C_1-6 アルキル基を意味する。)で表わされる基であり、かつ、Yが、32)記載の置換基群a2から選ばれる1~3個の基で置換されていてもよい基である1)~31)いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

35) Yがフリル基またはチエニル基であり、かつ、Yが32)記載の置換基群a2から選ばれる1~3個の基で置換されていてもよい基である1)~31)いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

36) 置換基群a2が(1)下記<置換基群b2>から選ばれる1~3個の基でそれぞれ置換されていてもよい(a) C_1-6 アルキル基、(b) C_1-6 アルコキシ基、(c) C_1-7 アシル基、(d)アミド基、(e)アミノ基、(f) C_3-8 シクロアルキル基、(2)ハロゲン原子、(3)水酸基、(4)ニトロ基、(5)シアノ基および(6)カルボキシル基からなる群であり、<置換基群b2>が C_1-6 アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基およびカルボキシル基からなる群である32)~35)いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

37) 置換基群a2が(1) C_1-6 アルコキシ基、(2)ハロゲン原子、(3)シアノ基からなる群である32)~35)いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

38) 1)、3)または13)記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物および薬理学上許容される担体からなる医薬組成物。

39) 1)、3)または13)記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有してなるc-Junアミノ末端リン酸化酵素(JNK)の阻害剤。

40) 1)、3)または13)記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有してなるc-Junアミノ末端リン酸化酵素1(JNK1)、c-Junアミノ末端リン酸化酵素2(JNK2)および/またはc-Junアミノ末端リン酸化酵素3(JNK3)の阻害剤。

41) 1)、3)または13)記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有してなる免疫性疾患または炎症性疾患の治療剤または予防剤。

42) 1)、3)または13)記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和

物を含有してなる神経変性疾患の治療剤または予防剤。

43) 1)、3) または 13) 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有してなるアルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症または脊髄小脳変性症の治療剤または予防剤。

44) 1)、3) または 13) 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の免疫性疾患、炎症性疾患および／または神経変性疾患の治療または予防のための使用。

45) 1)、3) または 13) 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を、c-Jun アミノ末端リン酸化酵素 (JNK) の阻害が有効な疾患、免疫性疾患、炎症性疾患または神経変性疾患の治療剤または予防剤の製造のために用いる用途。

46) 疾患がアルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症または脊髄小脳変性症である 45) に記載した用途。

47) 1)、3) または 13) 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与して、c-Jun アミノ末端リン酸化酵素 3 (JNK3) 阻害が有効な疾患、免疫性疾患、炎症性疾患および／または神経変性疾患を治療・予防する方法。

48) 1)、3) または 13) 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与することにより、c-Jun アミノ末端リン酸化酵素 (JNK) の阻害が有効な疾患、免疫性疾患、炎症性疾患または神経変性疾患を治療または予防する方法。

49) 疾患がアルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症または脊髄小脳変性症である 48) に記載した方法。

【0007】以下に、本願明細書において記載する記号、用語等の意義を説明し、本発明を詳細に説明する。

【0008】

本願明細書において用いる「および／または」なる語句は、「および」の場合と

「または」の場合の両者を含む意味で用いられる。

【0009】

本願明細書における「JNK」とは、c-Junタンパク質のN末端領域をリン酸化する酵素を示し、例えばJNK1、JNK2、JNK3、等があげられる。JNKにはJNK1、JNK2、JNK3の3種類が存在する。JNK1およびJNK2は殆どの組織で発現しているのに対し、JNK3は脳において特に高い発現を示す (Neuron, 14, 67, 1995; Neuron, 22, 667, 1999)。

【0010】

本願明細書において用いる「神経変性疾患」とは、医薬の分野において一般的に神経変性疾患に分類される総ての疾患を意味する語句で、特に限定されないが、具体的な例をあげると、くも膜下出血、脳血管障害急性期、頭部外傷、脊髄損傷、低酸素もしくは低血糖による神経障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、筋萎縮性側索硬化症、てんかん、肝性脳症、末梢神経障害、パーキンソン症候群、疹性麻痺、痛み、神経痛、精神分裂病、鬱病、不安、薬物依存症、嘔気、嘔吐、排尿障害、緑内障による視力障害、抗生物質による聴覚障害、食中毒、多発性硬化症、脊髄小脳変性症等の慢性神経変性疾患や急性神経変性疾患があげられる。

【0011】

本願明細書において用いる「免疫性疾患」あるいは「炎症性疾患」とは、医薬の分野において免疫性疾患に分類される総ての疾患を意味する語句で、とくに限定されないが、具体的な例を挙げると、敗血症、慢性関節リウマチ、変形性関節症、痛風、乾癬、乾癬関節症、気管支炎、慢性閉塞性肺疾患、嚢胞性肺線維症、インシュリン依存性I型糖尿病、自己免疫性甲状腺炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、アトピー性皮膚炎、喘息、アレルギー性鼻炎、肝炎、全身性エリテマトーデス、臓器移植後の急性および慢性移植片拒絶反応、移植片対宿主病、湿疹、じんま疹、重症筋無力症、後天性免疫不全症候群、突発性血小板減少性紫斑病、糸球体腎炎等があげられる。

【0012】

本願明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあ

るが、本発明には化合物の構造上生ずる総ての幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体等の異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよい。従って、本発明化合物には、分子内に不斉炭素原子を有し光学活性体およびラセミ体が存在することがあり得るが、本発明においては限定されず、いずれもが含まれる。また、結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、いずれかの結晶形が単一であってもまたは結晶形混合物であってもよい。本発明にかかる化合物 (I) またはその塩は、無水物であっても水和物であってもよく、いずれも本願明細書の特許請求の範囲に含まれる。本発明にかかる化合物 (I) が生体内で分解されて生じる代謝物、ならびに、本発明にかかる化合物 (I) またはその塩のプロドラッグも本願明細書の特許請求の範囲に包含される。

【0013】

本発明の化合物の塩または水和物は、薬理学的に許容されるものが好ましい。

【0014】

本願明細書において用いる「ハロゲン原子」としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等の原子があげられ、好ましくはフッ素原子、塩素原子であり、より好ましくはフッ素原子である。

【0015】

本願明細書において用いる「C₁—6 アルキル基」とは、炭素数が1ないし6個の直鎖状または分枝状のアルキル基を示し、具体的には例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、i s o-プロピル基、n-ブチル基、i s o-ブチル基、s e c-ブチル基、t e r t-ブチル基、n-ペンチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、2, 2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、2-エチルプロピル基、n-ヘキシル基、1-メチル-2-エチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1-プロピルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、等があげられ、より

好ましくはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*s*o*-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*s*o*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基等である。

【0016】

本願明細書において用いる「C₂-6アルケニル基」とは、炭素数2ないし6個の直鎖状または分枝状のアルケニル基を示し、具体的には例えばビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、イソプロペニル基、2-メチルー1-プロペニル基、3-メチルー1-プロペニル基、2-メチルー2-プロペニル基、3-メチルー2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1-ペンテニル基、1-ヘキセニル基、1, 3-ヘキサンジエニル基、1, 6-ヘキサンジエニル基等があげられる。

【0017】

本願明細書において用いる「C₂-6アルキニル基」とは、炭素数が2ないし6個の直鎖状または分枝状のアルキニル基を示し、具体的には例えばエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、3-メチルー1-プロピニル基、1-エチニルー2-プロピニル基、2-メチルー3-プロピニル基、1-ペンチニル基、1-ヘキシニル基、1, 3-ヘキサンジイニル基、1, 6-ヘキサンジイニル基、等があげられる。

【0018】

本願明細書において用いる「C₁-6アルキレン基」とは前記定義「C₁-6アルキル基」から任意の位置の水素原子をさらに1個除いて誘導される二価の基を意味し、具体的には例えば、メチレン基、エチレン基、メチルエチレン基、プロピレン基、エチルエチレン基、1, 1-ジメチルエチレン基、1, 2-ジメチルエチレン基、トリメチレン基、1-メチルトリメチレン基、1-エチルトリメチレン基、2-メチルトリメチレン基、1, 1-ジメチルトリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基などが挙げられ、好ましくはメチレン基、1, 2-エチレン基である。

【0019】

本願明細書において用いる「C₂-6アルケニレン基」とは前記定義「C₂-6

アルケニル基」からさらに水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味し、具体的には例えば、ビニレン基、プロペニレン基、ブテニレン基、ペンテニレン基、ヘキセニレン基などが挙げられる。好ましくはビニレン基、プロペニレン基、ブテニレン基、ペンテニレン基であり、より好ましくはビニレン基、プロペニレン基、ブテニレン基であり、さらに好ましくは1, 2-ビニレン基、1, 3-プロペニレン基である。

【0020】

本願明細書において用いる「C₂-6アルキニレン基」とは前記定義の「C₂-6アルキニレン基」からさらに水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味し、具体的には例えば、エチニレン基、プロピニレン基、ブチニレン基、ペンチニレン基、ヘキシニレン基などが挙げられる。好ましくはエチニレン基、プロピニレン基、ブチニレン基、ペンチニレン基であり、より好ましくはエチニレン基、プロピニレン基、ブチニレン基であり、さらに好ましくはエチニレン基、プロピニレン基であり、最も好ましくはエチニレン基である。

【0021】

本願明細書において用いる「C₃-8シクロアルキル基」とは、3ないし8個の環状の脂肪族炭化水素基を意味し、具体的には例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等があげられ、好ましくはシクロプロピル基、シクロブチル基である。

【0022】

本願明細書において用いる「C₃-8シクロアルケニル基」とは、3ないし8個の炭素原子で構成されたC₃-8シクロアルケニル基を示し、例えばシクロペンテン-3-イル、シクロヘキセン-1-イル、シクロヘキセン-3-イル等があげられる。

【0023】

本願明細書において用いる「C₁-6アルコキシ基」とは、前記定義の「C₁-6アルキル基」が結合したオキシ基であることを意味し、具体的には例えばメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、iso-プロポキシ基、sec-プロポキシ基、n-ブトキシ基、iso-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、ter

t-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基、iso-ペンチルオキシ基、sec-ペンチルオキシ基、n-ヘキソキシ基、iso-ヘキソキシ基、1, 1-ジメチルプロピルオキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、2, 2-ジメチルプロピルオキシ基、2-エチルプロポキシ基、1-メチル-2-エチルプロポキシ基、1-エチル-2-メチルプロポキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 1-ジメチルブトキシ基、1, 2-ジメチルブトキシ基、2, 2-ジメチルブトキシ基、2, 3-ジメチルブトキシ基、1, 3-ジメチルブトキシ基、2-エチルブトキシ基、1, 3-ジメチルブトキシ基、2-メチルペントキシ基、3-メチルペントキシ基、ヘキシルオキシ基等があげられ、好ましくはメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、iso-プロポキシ基、sec-プロポキシ基であり、より好ましくは、メトキシ基、エトキシ基である。

【0024】

本願明細書において用いる「C₂-6 アルケニルオキシ基」とは前記定義の「C₂-6 アルケニル基」が結合したオキシ基であることを意味する。

【0025】

本願明細書において用いる「C₂-6 アルケニルチオ基」とは前記定義の「C₂-6 アルケニル基」が結合したチオ基であることを意味する。

【0026】

本明細書中において「C₁-6 アルコキシカルボニル基」とは前記定義の「C₁-6 アルコキシ基」が結合したカルボニル基を意味し、具体的にはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロポキシカルボニル基、iso-プロポキシカルボニル基、n-ブトキシカルボニル基、iso-ブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基などが挙げられる。

【0027】

本明細書中において表される「C₂-7 アシル基」とは前記定義の「C₁-6 アルキル基」が結合したカルボニル基であることを意味し、具体的には例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレ

リル基、ピバロイル基等があげられる。

【0028】

本願明細書において用いる「C₁－6アルキルカルバモイル基」とは、具体的には例えばメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、n－プロピルカルバモイル基、i s o－プロピルカルバモイル基、n－ブチルカルバモイル基、i s o－ブチルカルバモイル基、s e c－ブチルカルバモイル基、t e r t－ブチルカルバモイル基、n－ペンチルカルバモイル基、1, 1－ジメチルプロピルカルバモイル基、1, 2－ジメチルプロピルカルバモイル基、2, 2－ジメチルプロピルカルバモイル基、1－エチルプロピルカルバモイル基、2－エチルプロピルカルバモイル基、n－ヘキシルカルバモイル基、1－メチル－2－エチルプロピルカルバモイル基、1－エチル－2－メチルプロピルカルバモイル基、1, 1, 2－トリメチルプロピルカルバモイル基、1－プロピルプロピルカルバモイル基、1－メチルブチルカルバモイル基、2－メチルブチルカルバモイル基、1, 1－ジメチルブチルカルバモイル基、1, 2－ジメチルブチルカルバモイル基、2, 2－ジメチルブチルカルバモイル基、1, 3－ジメチルブチルカルバモイル基、2, 3－ジメチルブチルカルバモイル基、2－エチルブチルカルバモイル基、2－メチルペンチルカルバモイル基、3－メチルペンチルカルバモイル基、等があげられる。

【0029】

本願明細書において用いる「C₁－6アルキルカルボニルオキシ基」とは、前記定義の「C₂－7アシル基」が結合したオキシ基であることを意味し、具体的には例えばメチルカルボニルオキシ基、エチルカルボニルオキシ基、n－プロピルカルボニルオキシ基、i s o－プロピルカルボニルオキシ基、n－ブチルカルボニルオキシ基、i s o－ブチルカルボニルオキシ基、s e c－ブチルカルボニルオキシ基、t e r t－ブチルカルボニルオキシ基、n－ペンチルカルボニルオキシ基、1, 1－ジメチルプロピルカルボニルオキシ基、1, 2－ジメチルプロピルカルボニルオキシ基、2, 2－ジメチルプロピルカルボニルオキシ基、1－エチルプロピルカルボニルオキシ基、2－エチルプロピルカルボニルオキシ基、n－ヘキシルカルボニルオキシ基、1－メチル－2－エチルプロピルカルボニルオ

キシ基、1-エチル-2-メチルプロピルカルボニルオキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロピルカルボニルオキシ基、1-プロピルプロピルカルボニルオキシ基、1-メチルブチルカルボニルオキシ基、2-メチルブチルカルボニルオキシ基、1, 1-ジメチルブチルカルボニルオキシ基、1, 2-ジメチルブチルカルボニルオキシ基、2, 2-ジメチルブチルカルボニルオキシ基、1, 3-ジメチルブチルカルボニルオキシ基、2, 3-ジメチルブチルカルボニルオキシ基、2-エチルブチルカルボニルオキシ基、2-メチルペンチルカルボニルオキシ基、3-メチルペンチルカルボニルオキシ基、等があげられる。

【0030】

本願明細書において用いる「C₁-6アルキルスルホニル基」とは、前記定義の「C₁-6アルキル基」が結合したスルホニル基であることを意味し、具体的には例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、n-プロピルスルホニル基、i s o-プロピルスルホニル基、n-ブチルスルホニル基、i s o-ブチルスルホニル基、s e c-ブチルスルホニル基、t e r t-ブチルスルホニル基、n-ペンチルスルホニル基、1, 1-ジメチルプロピルスルホニル基、1, 2-ジメチルプロピルスルホニル基、2, 2-ジメチルプロピルスルホニル基、1-エチルプロピルスルホニル基、2-エチルプロピルスルホニル基、n-ヘキシルスルホニル基、1-メチル-2-エチルプロピルスルホニル基、1-エチル-2-メチルプロピルスルホニル基、1, 1, 2-トリメチルプロピルスルホニル基、1-プロピルプロピルスルホニル基、1-メチルブチルスルホニル基、2-メチルブチルスルホニル基、1, 1-ジメチルブチルスルホニル基、1, 2-ジメチルブチルスルホニル基、2, 2-ジメチルブチルスルホニル基、1, 3-ジメチルブチルスルホニル基、2, 3-ジメチルブチルスルホニル基、2-エチルブチルスルホニル基、2-メチルペンチルスルホニル基、3-メチルペンチルスルホニル基、等があげられる。

【0031】

本願明細書において用いる「C₁-6アルキルスルフィニル基」とは、前記定義の「C₁-6アルキル基」が結合したスルフィニル基であることを意味し、具体的には例えばメチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、n-プロピルスル

フィニル基、i s o -プロピルスルフィニル基、n -ブチルスルフィニル基、i s o -ブチルスルフィニル基、s e c -ブチルスルフィニル基、t e r t -ブチルスルフィニル基、n -ペンチルスルフィニル基、1, 1 -ジメチルプロピルスルフィニル基、1, 2 -ジメチルプロピルスルフィニル基、2, 2 -ジメチルプロピルスルフィニル基、1 -エチルプロピルスルフィニル基、2 -エチルプロピルスルフィニル基、n -ヘキシルスルフィニル基、1 -メチル-2 -エチルプロピルスルフィニル基、1 -エチル-2 -メチルプロピルスルフィニル基、1, 1, 2 -トリメチルプロピルスルフィニル基、1 -プロピルプロピルスルフィニル基、1 -メチルブチルスルフィニル基、2 -メチルブチルスルフィニル基、1, 1 -ジメチルブチルスルフィニル基、1, 2 -ジメチルブチルスルフィニル基、2, 2 -ジメチルブチルスルフィニル基、1, 3 -ジメチルブチルスルフィニル基、2, 3 -ジメチルブチルスルフィニル基、2 -エチルブチルスルフィニル基、2 -メチルペンチルスルフィニル基、3 -メチルペンチルスルフィニル基、等があげられる。

【0032】

本願明細書において用いる「C₁-6アルキルチオ基」とは、前記定義の「C₁-6アルキル基」が結合したチオ基であることを意味し、具体的には例えばメチルチオ基、エチルチオ基、n -プロピルチオ基、i s o -プロピルチオ基、n -ブチルチオ基、i s o -ブチルチオ基、s e c -ブチルチオ基、t e r t -ブチルチオ基、n -ペンチルチオ基、1, 1 -ジメチルプロピルチオ基、1, 2 -ジメチルプロピルチオ基、2, 2 -ジメチルプロピルチオ基、1 -エチルプロピルチオ基、2 -エチルプロピルチオ基、n -ヘキシルチオ基、1 -メチル-2 -エチルプロピルチオ基、1 -エチル-2 -メチルプロピルチオ基、1, 1, 2 -トリメチルプロピルチオ基、1 -プロピルプロピルチオ基、1 -メチルブチルチオ基、2 -メチルブチルチオ基、1, 1 -ジメチルブチルチオ基、1, 2 -ジメチルブチルチオ基、2, 2 -ジメチルブチルチオ基、1, 3 -ジメチルブチルチオ基、2, 3 -ジメチルブチルチオ基、2 -エチルブチルチオ基、2 -メチルペンチルチオ基、3 -メチルペンチルチオ基、等があげられる。

【0033】

本願明細書における「C₆-14 芳香族炭化水素環式基」とは、6ないし14個の炭素原子で構成された芳香族炭化水素環式基をいい、単環式基、ならびに、二環式基や三環式基等の縮合環が含まれる。当該基における具体的な例をあげると、フェニル基、インデニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、アズレニル基、ヘプタレニル基、ビフェニル基、インダセニル基、アセナフチル基、フルオレニル基、フェナレニル基、フェナントレニル基、アントラセニル基、シクロペンタシクロオクテニル基、ベンゾシクロオクテニル基、等があげられる。当該「C₆-14 芳香族炭化水素環式基」において好ましくはフェニル基、1-ナフチル基または2-ナフチル基であり、より好ましくは、フェニル基、インデニル基または2-ナフチル基である。

【0034】

本願明細書において用いる「C₆-14 アリロキシ基」とは前記定義の「C₆-14 芳香族炭化水素環式基」が結合したオキシ基であることを意味する。

【0035】

本願明細書における「5~14 員芳香族複素環式基」とは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群から選ばれる複素原子を1個以上含んでなる単環式、二環式または三環式の5~14 員芳香族複素環式基をいう。当該基における具体的な例をあげると、1)例えば含窒素芳香族複素環式基としてはピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ベンツイミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、インドリジニル基、プリニル基、インダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、キノリジル基、フタラジル基、ナフチリジニル基、キノキサリル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、プテリジニル基、イミダゾトリアジニル基、ピラジノピリダジニル基、アクリジニル基、フェナントリジニル基、カルバゾリル基、カルバゾリニル基、ペリミジニル基、フェナントロリニル基、フェナシニル基、イミダゾピリジニル基、イミダゾピリミジニル基、ピラゾロピリジニル基、ピラゾロピリジニル基、等；2)含硫黄芳香族複素環式基としてはチエニル基、ベンゾチエニル基、等；3)含酸素芳香族複素環式基としてはフリル基、ピラニル基、ベンゾフリル基、イソベンゾフ

リル基、等；4) 2 個以上の異種複素原子を含んでなる芳香族複素環式基としてはチアゾリル基、イソチアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズチアジアゾリル基、フェノチアジニル基、イソキサゾリル基、フラザニル基、フェノキサジニル基、オキサゾリル基、イソキサゾイル基、ベンゾオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、ピラゾロオキサゾリル基、イミダゾチアゾリル基、チエノフラニル基、フロピロリル基、ピリドオキサジニル基、等があげられる。

【0036】本願明細書において用いる「5～14員非芳香族複素環式基」とは、

- 1) 環式基の環を構成する原子が5～14個であり
- 2) 環式基の環を構成する原子中に1個以上のヘテロ原子を含有し、
- 3) 環中にカルボニル基を1～3個含んでいてもよい
- 4) 単環式、二環式または三環式の非芳香族性の複素環式基を意味する。当該基における具体的な例をあげると、例えばピロリジル基、ピロリル基、ピペリジル基、ピペラジル基、イミダゾリル基、ピラゾリジル基、イミダゾリジル基、モルホルル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基、アジリジニル基、オキシラニル基、オキサチオラニル基、等があげられる。また、当該非芳香族複素環式基には、ピリドン環から誘導される基や、非芳香族性の縮合環（例えばフタルイミド環、スクシンイミド環、等から誘導される基）も含まれ、好ましくはピロリジル基、ピロリル基、ピペリジル基、ピペラジル基、イミダゾリル基、ピラゾリジル基、イミダゾリジル基、モルホルル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基、アジリジニル基、オキシラニル基、オキサチオラニル基、等があげられる。

【0037】本明細書中において「5～10員芳香族複素環式基」とは、環式基の環を構成する原子が5～10個であり、環式基の環を構成する原子中に1個以上のヘテロ原子を含有する、単環式または二環式の芳香族複素環式基を意味する。当該基における具体的な例をあげると、1) 例えば含窒素芳香族複素環式基としてはピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ベンツイミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、イン

ドリジニル基、プリニル基、インダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、キノリジル基、フタラジル基、ナフチリジニル基、キノキサリル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、プテリジニル基、イミダゾトリアジニル基、ピラジノピリダジニル基、イミダゾピリジニル基、イミダゾピリミジニル基、ピラゾロピリジニル基、ピラゾロピリジニル基、等；2) 含硫黄芳香族複素環式基としてはチエニル基、ベンゾチエニル基、等；3) 含酸素芳香族複素環式基としてはフリル基、ピラニル基、ベンゾフリル基、イソベンゾフリル基、等；4) 2個以上の異種複素原子を含んでなる芳香族複素環式基としてはチアゾリル基、イソチアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズチアジアゾリル基、イソキサゾリル基、フラザニル基、オキサゾリル基、イソキサゾイル基、ベンゾオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、ピラゾロオキサゾリル基、イミダゾチアゾリル基、チエノフラニル基、フロピロリル基、ピリドオキサジニル基等があげられる。

好ましくはピロリル基、フリル基、チエニル基、ピリジル基、ベンゾチエニル基、ベンゾフリル基、インドリル基、ベンズリル基、インダゾリル基であり、より好ましくはフリル基、チエニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾフリル基があげられる。

【0038】本明細書中において「5または6員芳香族複素環」とは、環式基の環を構成する原子が5～6個であり、環式基の環を構成する原子中に1個以上のヘテロ原子を含有する、単環式の芳香族複素環式基を意味する。例えば、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、1, 2, 3-トリアゾリル基、ピリジル基、ピリダジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、トリアジニル基、フリル基、チエニル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基などがあげられ、また、ここにいう「芳香族複素環」には、窒素原子上に置換基を有していてもよいピリドニル基が含まれる。好ましくはピロリル基、ピリジル基、ピリドニル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、トリアジニル基、フリル基またはチエニル基である。

【0039】

本願明細書において用いる「5員芳香族複素環」とは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群から選ばれる複素原子を1個以上含んでなる5員の芳香性

を有する複素環式基をいう。例えば、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、1, 2, 3-トリアゾリル基、フリル基、チエニル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基などがあげられ、好ましくはフリル基またはチエニル基であり、より好ましくは、チエニル基である。

【0040】

本願明細書において用いる「5もしくは6員非芳香族複素環」とは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群から選ばれる複素原子を1個以上含んでなる5または6員の複素環式基をいう。具体的には例えばピペリジル基、ピペラジル基、モルホリル基、チオモルホリル基、テトラヒドロ-2-ピロン-イル基、テトラヒドロピラン-イル基、テトラヒドロチオピラン-イル基、ピペリジン-2-オン-イル基、テトラヒドロフラン-イル基、テトラヒドロチオフエン-イル基、ピロリジニル基、テトラヒドロフラン-2-オン-イル基またはピロリジン-2-オン-イル基を意味する。当該「5もしくは6員非芳香族複素環」において好ましくはピペリジル基、ピペラジル基、モルホリル基、チオモルホリル基、テトラヒドロ-2-ピロン-イル基、テトラヒドロピラン-イル基、テトラヒドロチオピラン-イル基、ピペリジン-2-オン-イル基があげられる。

【0041】

本願明細書において用いる「アミノ基」とは、式-NH₂で表わされる基を意味する。

【0042】

本願明細書において用いる「アミド基」とは、式-CO-NH₂で表わされる基を意味する。

【0043】

本願明細書において用いる「フリル基」とは2-フリル基または3-フリル基を意味し、好ましくは2-フリル基である。

【0044】

本願明細書において用いる「チエニル基」とは2-チエニル基または3-チエニル基を意味し、好ましくは2-チエニル基である。

【0045】

本願明細書において用いる「ピロリル基」とは1-ピロリル基、2-ピロリル基または3-ピロリル基を意味し、好ましくは2-ピロリル基である。

【0046】

本願明細書において用いる「テトラヒドロフラン-イル基」とはテトラヒドロフラン-2-イル基またはテトラヒドロフラン-3-イル基を意味し、好ましくはテトラヒドロフラン-2-イル基である。

【0047】

本願明細書において用いる「テトラヒドロチオフェン-イル基」とはテトラヒドロチオフェン-2-イル基、テトラヒドロチオフェン-3-イル基を意味し、好ましくはテトラヒドロチオフェン-2-イル基である。

【0048】

本願明細書において用いる「ピロリジニル基」とは1-ピロリジニル基、2-ピロリジニル基または3-ピロリジニル基を意味し、好ましくは2-ピロリジニル基である。

【0049】

本願明細書において用いる「テトラヒドロフラン-2-オン-イル基」とはテトラヒドロフラン-2-オン-3-イル基、テトラヒドロフラン-2-オン-4-イル基またはテトラヒドロフラン-2-オン-5-イル基を意味し、好ましくはテトラヒドロフラン-2-オン-5-イル基である。

【0050】

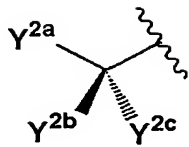
本願明細書において用いる「ピロリジン-2-オン-イル基」とはピロリジン-2-オン-1-イル基、ピロリジン-2-オン-3-イル基、ピロリジン-2-オン-4-イル基、ピロリジン-2-オン-5-イル基を意味し、好ましくはピロリジン-2-オン-5-イル基である。

【0051】

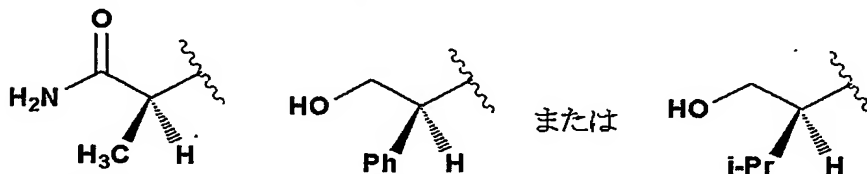
本願明細書において用いる「キノリル基」とはキノリン環から任意の水素原子を1個除いて誘導される一価の基を意味し、具体的には例えば、2-キノリル基、3-キノリル基、4-キノリル基、5-キノリル基、6-キノリル基、7-キノ

リル基、8-キノリルを意味し、好ましくは2-キノリル基があげられる。

式



(式中、Y^{2a}、Y^{2b}およびY^{2c}は前記定義と同意義を意味する。) で表わされる基において、好適な例としては、式



で表わされる基があげられる。

【0052】

本明細書中において表される「置換基を有していてもよい」とは、「置換可能な部位に、任意に組み合わせて1または複数個の置換基を有していてもよい」と同意義である。

【0053】

本願明細書において用いる「置換基を有していてもよい」における当該置換基として代表的な例をあげると、

(1) ハロゲン原子

(例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、等) ;

(2) 水酸基 ;

(3) シアノ基 ;

(4) ニトロ基 ;

(5) カルボキシル基 ;

(6) アミノ基 ;

(7) C₁-6アルキル基

(例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、iso-プロピル基、n-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、1,1-ジメチルプロピル基、1,2-ジメチルプロピル基、2,2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル

基、2-エチルプロピル基、*n*-ヘキシル基、等) ;

(8) C₂-6 アルケニル基

(例えばビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、イソプロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、3-メチル-1-プロペニル基、等) ;

(9) C₂-6 アルキニル基

(例えばエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、3-メチル-1-プロピニル基、1-エチニル-2-プロピニル基、2-メチル-3-プロピニル基、等) ;

(10) C₃-8 シクロアルキル基

(例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、等) ;

(11) C₃-8 シクロアルケニル基

(例えばシクロプロペン-1-イル、シクロプロペン-3-イル、シクロブテン-1-イル、シクロブテン-3-イル、1,3-シクロブタジエン-1-イル、シクロペンテン-1-イル、シクロペンテン-3-イル、シクロペンテン-4-イル、1,3-シクロペンタジエン-1-イル、1,3-シクロペンタジエン-2-イル、1,3-シクロペンタジエン-5-イル、シクロヘキセン-1-イル、シクロヘキセン-3-イル、シクロヘキセン-4-イル、1,3-シクロヘキサジエン-1-イル、1,3-シクロヘキサジエン-2-イル、1,3-シクロヘキサジエン-5-イル、1,4-シクロヘキサジエン-3-イル、1,4-シクロヘキサジエン-1-イル、等) ;

(12) C₁-6 アルコキシ基

(例えばメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*iso*-プロポキシ基、*sec*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*iso*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、*iso*-ペンチルオキシ基、*sec*-ペンチルオキシ基、*n*-ヘキソキシ基、*iso*-ヘキソキシ基、1,1-ジメチルプロピルオキシ基、1,2-ジメチルプロポキシ基、2,2-ジメチルプロピルオキシ基、等) ;

(13) C₁-6 アルケニルオキシ基

(例えばビニロキシ基、アリロキシ基、1-プロペニルオキシ基、2-プロペニルオキシ基、イソプロペニルオキシ基、2-メチル-1-プロペニルオキシ基、3-メチル-1-プロペニルオキシ基、2-メチル-2-プロペニルオキシ基、3-メチル-2-プロペニルオキシ基、1-ブテニルオキシ基、2-ブテニルオキシ基、3-ブテニルオキシ基、1-ペンテニルオキシ基、1-ヘキセニルオキシ基、1, 3-ヘキサンジエニルオキシ基、1, 6-ヘキサンジエニルオキシ基、等) ;

(14) C₁-6 アルキルチオ基

(例えばメチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基、i s o-プロピルチオ基、n-ブチルチオ基、i s o-ブチルチオ基、s e c-ブチルチオ基、t e r t-ブチルチオ基、n-ペンチルチオ基、1, 1-ジメチルプロピルチオ基、1, 2-ジメチルプロピルチオ基、2, 2-ジメチルプロピルチオ基、1-エチルプロピルチオ基、2-エチルプロピルチオ基、n-ヘキシルチオ基、1-メチル-2-エチルプロピルチオ基、等) ;

(15) C₁-6 アルケニルチオ基

(例えばビニルチオ基、アリルチオ基、1-プロペニルチオ基、2-プロペニルチオ基、イソプロペニルチオ基、2-メチル-1-プロペニルチオ基、3-メチル-1-プロペニルチオ基、2-メチル-2-プロペニルチオ基、3-メチル-2-プロペニルチオ基、1-ブテニルチオ基、2-ブテニルチオ基、3-ブテニルチオ基、1-ペンテニルチオ基、1-ヘキセニルチオ基、1, 3-ヘキサンジエニルチオ基、1, 6-ヘキサンジエニルチオ基、等) ;

(16) C₁-14 アリロキシ基

(例えばフェニルオキシ基、等) ;

(17) C₂-7 アシル基

(例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチロイル基、等) ;

(18) C₆-14 芳香族炭化水素環式基

(例えばフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、等) ;

(19) 5~14 員非芳香族炭化水素環式基

(例えば1) ピロリジル基、ピローリリル基、ピペリジル基、ピペラジル基、イミダゾリル基、ピラゾリジル基、イミダゾリジル基、モルホルル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基、アジリジニル基、オキシラニル基、オキサチオラニル基；

2) ピリドン環から誘導される基；

3) フタルイミド環、スクシンイミド環、等の縮合環から誘導される基、等)；

(20) 5～14員芳香族複素環式基

(例えばピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、イミダゾリル基、ベンツイミダゾリル基、インドリル基、インダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、チエニル基、ベンゾチエニル基、フリル基、ピラニル基、ベンゾフリル基、チアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、等)、

(21) アミド基、

(22) C₁－6 脂肪族炭化水素基を置換基として有するスルホニル基、

(23) スルホンアミド基、

(24) C₁－6 アルキルカルバモイル基、

(25) C₁－6 アルコキシカルボニル基、

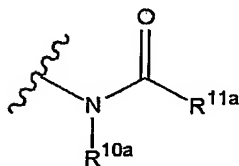
(26) C₁－6 アルキルカルボニルオキシ基、

(27) C₁－6 アルキルスルホニル基、

(28) C₁－6 アルキルスルフィニル基、

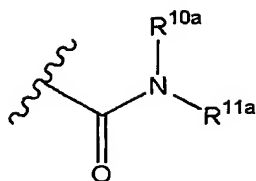
(29) ホルミル基、

(30) 式



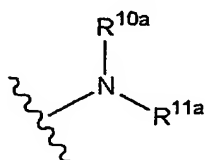
(式中、R_{10a}およびR_{11a}はそれぞれ独立して水素原子またはC₁－6アルキル基を意味する。)

(31) 式



(式中、 R^{10a} および R^{11a} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。)

(32) 式



(式中、 R^{10a} および R^{11a} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。)

等の基があげられ、本願明細書における「置換基を有していてもよい」とは、これらの置換基群から選ばれる 1～4 個の基を置換基として有していてもよいことを示す。

また、「置換基を有していてもよい」における当該置換基としてあげた前記 (6)～(23) におけるアミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルケニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルケニルオキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルケニルチオ基、 C_{1-14} アリロキシ基、 C_{2-7} アシル基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、5～14 員非芳香族炭化水素環式基または 5～14 員芳香族複素環式基、アミド基、 C_{1-6} 脂肪族炭化水素基を置換基として有するスルホニル基またはスルホンアミド基は、更に、前記

(1)～(23) に記載の

- (a) ハロゲン原子、
- (b) 水酸基、
- (c) シアノ基、
- (d) ニトロ基、
- (e) カルボキシ基、

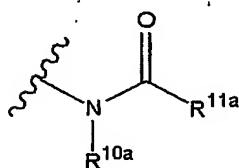
- (f) アミノ基、
- (g) C₁-6 アルキル基、
- (h) C₂-6 アルケニル基、
- (i) C₂-6 アルキニル基、
- (j) C₃-8 シクロアルキル基、
- (k) C₃-8 シクロアルケニル基、
- (l) C₁-6 アルコキシ基、
- (m) C₁-6 アルケニルオキシ基、
- (n) C₁-6 アルキルチオ基、
- (o) C₁-6 アルケニルチオ基、
- (p) C₁-14 アリロキシ基、
- (q) C₂-7 アシル基、
- (r) C₆-14 芳香族炭化水素環式基、
- (s) 5~14 員非芳香族炭化水素環式基、
- (t) 5~14 員芳香族複素環式基、
- (u) アミド基、
- (v) C₁-6 脂肪族炭化水素基を置換基として有するスルホニル基および
- (w) スルホンアミド基からなる群から選ばれる 1~4 個の基で置換されているもよい。

【0054】

本願明細書において用いる「置換基を有していてもよい」における当該置換基として好ましい例をあげると、

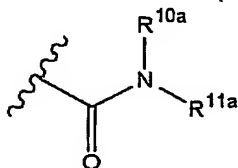
- (a-1) ハロゲン原子、
- (a-2) 水酸基、
- (a-3) ニトリル基、
- (a-4) それぞれ 1~3 個ハロゲン原子または水酸基で置換されていてもよい、C₁-6 アルキル基、C₂-6 アルケニル基、C₂-6 アルキニル基、C₃-8 シクロアルキル基、C₁-6 アルコキシ基、
- (a-5) C₆-10 芳香族炭化水素環式基

- (a-6) 5～14員芳香族複素環式基
(a-7) 5～14員複素環式基、
(a-8) カルボキシ基、
(a-9) トリフルオロメチル基、
(a-10) C₁－6 アルキルカルバモイル基、
(a-11) C₁－6 アルコキシカルボニル基、
(a-12) C₂－7 アシル基、
(a-13) C₁－6 アルキルカルボニルオキシ基、
(a-14) C₁－6 アルキルスルホニル基、
(a-15) C₁－6 アルキルスルフィニル基、
(a-16) C₁－6 アルキルチオ基、
(a-17) ニトロ基、
(a-18) ホルミル基、
(a-19) 式



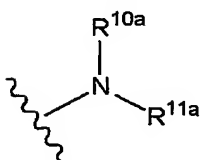
式中、R^{10a} および R^{11a} はそれぞれ独立して水素原子または C₁－6 アルキル基を意味する。)

- (a-20) 式



(式中、R^{10a} および R^{11a} はそれぞれ独立して水素原子または C₁－6 アルキル基を意味する。)

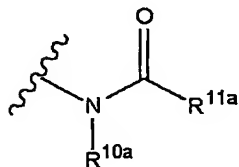
- (a-21) 式



(式中、 R^{10a} および R^{11a} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。) などの置換基をあげることができる。

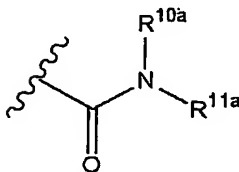
本願明細書において用いる「置換基を有していてもよい」における当該置換基としてより好ましい例をあげると、

- (a-1) ハロゲン原子、
- (a-2) 水酸基、
- (a-3) ニトリル基、
- (a-4) それぞれ 1～3 個ハロゲン原子または水酸基で置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、
- (a-17) ニトロ基、
- (a-19) 式



式中、 R^{10a} および R^{11a} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。)

- (a-20) 式



(式中、 R^{10a} および R^{11a} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。) で表わされる基である。

【0055】

本願明細書において用いる「置換基を有していてもよい」における当該置換基としてより好ましい例をあげると、ハロゲン原子、ニトリル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、トリフルオロメチル基があげられる。

【0056】

本願明細書において用いる「置換基を有していてもよい」における当該置換基と

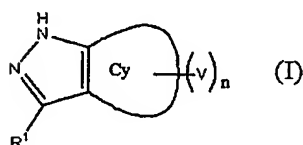
してさらに好ましい例をあげると、フッ素原子、シクロプロピル基、トリフルオロメチル基またはメトキシ基などがあげられる。

【0057】

本発明にかかる前記式 (I) ~ (III) で表される化合物の一般的な合成法を以下に示す。なお、以下の一般的合成法において、前記一般式 (I) を基にして例示されるものは、特記しない限り一般式 (II) 及び (III) についても当然に適用されるものであることは言うまでもない。特に後述する置換基 R^1 導入方法については一般式 (II) 及び (III) についても当然に適用される。

【0058】

【化19】

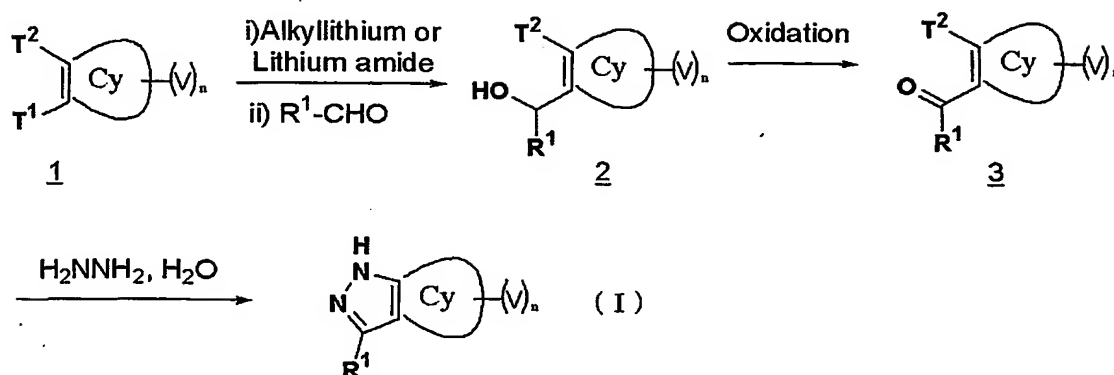


本発明にかかる前記式 (I) で表わされる縮合ピラゾール化合物の代表的な製造法について以下に示す。なお、以下の製造方法 1 ~ 46 の反応スキームにおいて用いる Cy は前記定義とそれぞれ同意義を意味する。 R^1 、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 、 V はそれぞれ前記定義とそれぞれ同意義を意味する。なお、下記の製造方法のスキーム中において試薬として表されている V は単独で存在してもよいし、適当な脱離基を伴っていてもよい。 n は 0、1、2 または 3 を意味する。 T^1 は水素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。 T^2 はハロゲン原子を意味し、好ましくはフッ素原子を意味する。 T^3 は塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味し、好ましくは臭素原子またはヨウ素原子を意味する。 Pro は保護基を意味する。 J^1 、 J^2 は特に限定されないが、それぞれ独立してアルキル基を意味し、または一緒に環を形成していてもよい。

【0059】

製造方法 1

【化20】



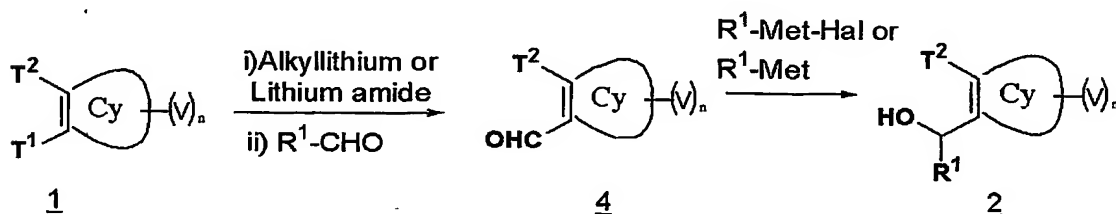
化合物 (I) は、芳香環化合物 1 をアルキルリチウムまたはリチウムアミド等で金属アリールとし、アリールアルデヒドを反応させることによりアルコール 2 とし、酸化してケトン 3 とした後に、ヒドラジンでインダゾール環を閉環させることで、製造することができる。芳香環化合物 1 を金属アリールへと変換するアルキルリチウムとしては、例えば *n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム、フェニルリチウム等が用いられ、必要に応じてジアザビシクロ [2. 2. 0] オクタン、N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン、ヘキサメチルホスホラミド等の添加剤を加えることができる。また、リチウムアミドとしては、例えばリチウムジイソプロピルアミド、リチウム 2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジド等が用いられる。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒や、その他ベンゼン、トルエン等が好ましい。反応温度は、-78℃ないし室温である。化合物 2 のアルコールを酸化する酸化剤としては、例えば二酸化マンガン、三酸化硫黄-ピリジン錯体、N-メチルモルホリン-N-オキシド、各種クロム酸酸化剤等を用いることができ、また、スワン酸化、モファット酸化等を行うこともできる。溶媒としては、反応に関与しないあらゆる溶媒を用いることができ、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、その他酢酸エチル、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド等があげられる。反応温度は、通常-78℃ないし溶媒の還流温度である。化合物 3 を、ヒドラジン-水和物で環化させる反応は、無溶媒で行うこともできるが、

溶媒を用いることもできる。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒や、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール系溶媒、その他ピリジン、ジメチルスルホキシド、ベンゼン、トルエン等があげられる。ヒドラジン-水和物の使用量は、原料に対し2ないし20等量である。反応温度は、通常0℃ないし溶媒の還流温度である。

【0060】

製造方法2

【化21】



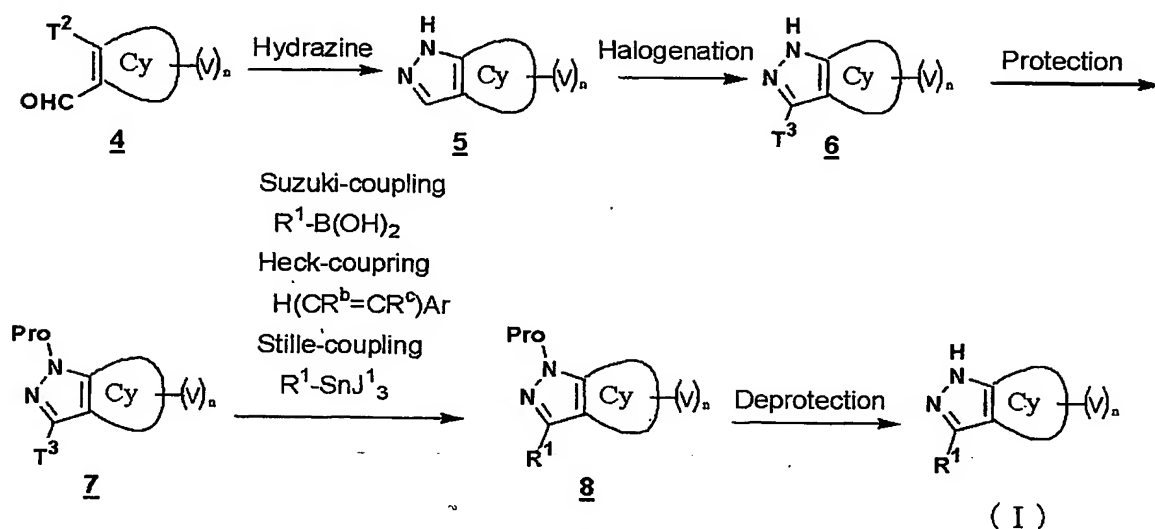
化合物2は、製造方法2によっても製造できる。芳香環化合物1を、製造方法1に従い金属アリールとし、ホルミル化剤と反応させることにより、化合物4を製造できる。ホルミル化剤としては、例えばN, N-ジメチルホルムアミド、N-ホルミルピペリジン、メチルフェニルホルムアミド等があげられる。反応溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒や、その他ベンゼン、トルエン等があげられる。反応温度は、-78℃ないし室温である。化合物2は、化合物4に金属アリールまたは金属ハロゲノアリールを反応させることで製造できる。金属アリールまたは金属ハロゲノアリールは、例えばハロゲノアリールをアルキルリチウム、マグネシウム、亜鉛等を用いて、アリールリチウムまたは金属ハロゲノアリールとすることで容易に調整することができる。アルキルリチウムとしては、例えばn-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム、フェニルリチウム等が用いられ、必要に応じてN, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン、ヘキサメチルホスホラミド等の添加剤を加えることができる。反応溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えばジエチルエーテル、テトラヒ

ドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒や、その他ベンゼン、トルエン等があげられる。反応温度は、 -78°C ないし室温である。

【0061】

製造方法3

【化22】



化合物 (I) は、4 を製造方法 1 に準じてヒドラジンで閉環してインダゾール化合物 5 に導いた後、3 位をハロゲン化して化合物 6 とし、ピラゾール 1 位を保護して化合物 7 とした後、カップリング反応により 3 位に置換基を導入し、1 位の脱保護を行うことによって製造できる。カップリング反応により導入できる R^1 としては、前記定義と同義であるが、好ましくは $h=j=0$ の場合である。ピラゾール 3 位に芳香環が直結した化合物 8 は、アリールボロン酸との *Suzuki* カップリングまたはアリールトリアルキル錫等による *Stille* 反応により製造できる。また、特に 3 位にスチレン類 ($h=j=0$, $k=1$) を有する化合物 8 は、*Suzuki* カップリング以外にも、化合物 7 に対しスチレン類を作用する *Heck* 反応によるカップリングによっても製造できる。3-スチレン類化合物 8 の合成法は、後述する製造方法 31 から 33 等に準ずる。3 位のハロゲン化試薬としては、例えば *N*-ブロモスクシンイミド、*N*-ヨードスクシンイミド、*N*-クロロスクシンイミド、臭素、ヨウ素等が用いられ、必要に応じて 2, 2'-アゾジイソブチロニトリル、過酸化ベンゾイル等のラジカル開始剤または水酸化ナトリウム等の塩基を加えることができる。ハロゲン化試薬の使用量は、原

料に対して1.05ないし1.2当量である。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、その他酢酸エチル、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド等があげられる。反応温度は、通常室温ないし溶媒の還流温度である。

1位の保護基としては、例えばtert-ブトキシカルボニル基、p-トルエンスルホニル基、トリチル基、メトキシメチル基等が挙げられる。tert-ブトキシカルボニル基およびp-トルエンスルホニル基の導入は、塩基の存在下、化合物6とジ-tert-ブチルジカーボネートあるいはp-トルエンスルホニルクロリドと反応させることにより達成される。塩基としては特に限定はされないが、例えばトリエチルアミン、4-N,N-ジメチルアミノピリジン等が好ましい。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒や、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、その他酢酸エチル、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド等があげられる。反応温度は、通常0℃ないし溶媒の還流温度である。

トリチル基およびメトキシメチル基の導入は、塩基の存在下、化合物6とクロロトリフェニルメタンあるいはクロロメチルメチルエーテルと反応させることにより達成される。塩基は特に限定されないが、水素化ナトリウム、カリウムtert-ブトキシド、リチウムジイソプロピルアミド、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム等が好ましい。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒や、その他酢酸エチル、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド等があげられる。反応温度は、-20℃ないし溶媒の還流温度である。

Heck反応に用いる芳香族オレフィン類や、Suzukiカップリングに用いるアリールボロン酸は、市販されているものは購入し、市販されていないものは定法に従い容易に調製することができる。アリールボロン酸の調製は、例えばハロゲノアリールをアルキルリチウム、マグネシウム、亜鉛等を用いて、アリー

ルリチウムまたは金属ハロゲノアリアルとした後、ホウ酸トリアルキルと反応させてホウ酸エステルとした後、加水分解することによって得られる。アルキルリチウムとしては、例えば *n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム、フェニルリチウム等が用いられ、必要に応じて *N*, *N*, *N'*, *N'*-テトラメチルエチレンジアミン、ヘキサメチルホスホラミド等の添加剤を加えることができる。アリアルリチウムとホウ酸トリアルキルとを反応させてホウ酸エステルとした後の加水分解は、水を添加することでも行えるが、塩酸、硫酸等の酸を用いることもできる。反応溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒が好ましい。反応温度は、 -78°C ないし室温である。Suzuki カップリングに用いるアリアルボロン酸または Heck 反応に用いる芳香族オレフィン類の使用量としては、原料に対して 1 ないし 3 当量である。使用する触媒としては、例えば酢酸パラジウム (II)、ジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウム (II)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) 等があげられる。触媒の使用量は、原料に対して約 5 % モルである。必要に応じて、触媒の 2 倍モルのホスフィン配位子、例えば トリ-*tert*-ブチルホスフィン、2- (ジ-*tert*-ブチルフォスフィノ) ビフェニル、2- (ジシクロヘキシルフォスフィノ) ビフェニル、トリフェニルホスフィン等を加えることができる。使用する塩基としては、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、フッ化カリウム等が上げられる。使用する溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に限定されないが、例えばジメチルホルムアミド、*N*-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、トルエン等があげられる。反応温度は、通常は室温ないし溶媒の還流温度である。

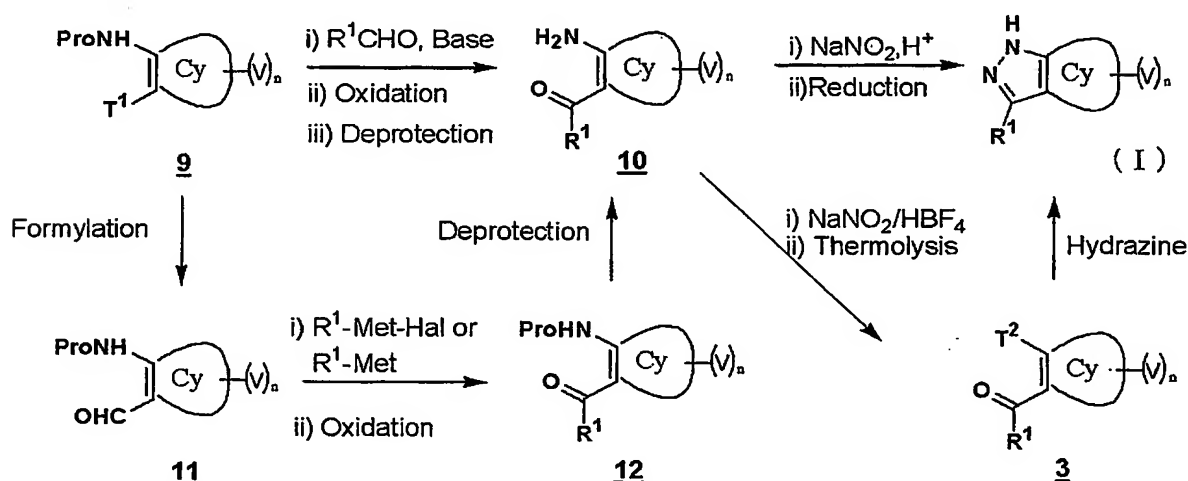
tert-ブトキシカルボニル基およびトリチル基の脱保護は、酸で容易に達成される。酸としては塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸等が用いられる。必要に応じて、チオフェノール、トリ-*iso*-プロピルシラン等のラジカルスカベンジャーを加えることができる。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水

素類、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、その他アニソール等があげられる。反応温度は -20°C あるいは溶媒の還流温度である。また、tert-ブトキシカルボニル基およびp-トルエンシルホニル基の脱保護は、塩基により容易に達成される。塩基としては特に限定されないが、水酸化ナトリウム水、水酸化カリウム水等が挙げられる。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒があげられる。反応温度は室温あるいは溶媒の還流温度である。メトキシメチル基の脱保護は、一般的に酸処理により達成できるが、酸処理により不完全に脱保護されたアミナールが残存する場合は、さらにアンモニア水で処理することにより達成される。

【0062】

製造方法4

【化23】



化合物 (I) は、化合物 9 に対して塩基で処理することにより適当に保護されたアミノ基に隣接する α 位を金属化し、アルデヒドに求核付加して得られたアルコールを酸化、アミノ基の脱保護を順次行うことによってアミノケトン 10 を得た後、アミノケトン 10 をジアゾ化及び還元することによりピラゾールへの閉環を伴い、化合物 (I) が製造できる。

アミノ基の保護基としては塩基に耐え得るものであれば特に限定されないが、好ましくは例えば tert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル

基、メトキシメチル基等が挙げられる。化合物 9 を金属アリールへの変換は、基本的には製造方法 1 に準ずるが、塩基は 2 当量以上を必要とする。アルコールの酸化は製造方法 1 に準じた方法で達成できる。アミノ基の *tert*-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、メトキシメチル基等の脱保護は、酸処理により容易に達成できる。使用する酸は製造方法 2 に準ずるが、例えばベンジルオキシカルボニル基等は接触還元等の条件によっても脱保護が可能である。芳香族アルデヒドの入手が比較的困難などの理由により、化合物 9 より直接化合物 10 に導けない場合は、保護されたアミノ基のオルト位をホルミル化し 11 を得た後、金属アリールまたは金属ハロゲノアリール等の求核付加し、さらにアミノ基の脱保護をすることにより、化合物 10 を得ることができる。ホルミル化の条件は製造方法 2 に準ずる。

アミノケトン 10 をジアゾニウム塩とし、塩化錫 (II) 等で還元することにより、生成する中間体であるヒドラジンを経て閉環体 (I) へと導くことができる。化合物 10 のジアゾニウム塩化は、酸の存在下に亜硝酸ナトリウムや亜硝酸イソアミル等の亜硝酸エステルを反応させることで達成される。反応溶媒としては、例えばメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、水等を用い、酸としては塩酸、硫酸、酢酸等を用いることができる。反応温度は通常 0℃ 付近である。

ジアゾニウム塩の還元、それに続くインダゾール環の閉環は、酸の存在下に例えば塩化錫 (II) や塩化銅 (II) などの還元剤を作用させることで達成され、これらの使用量は通常原料に対し 1 ないし 10 当量である。一般に反応系内で自発的に脱水を伴い閉環し、化合物 (I) が得られる。反応溶媒としては、例えばメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、その他塩酸、硫酸、酢酸等を用いることができる。反応温度は通常 0℃ ないし溶媒の還流温度である。

別法として、アミノ基を適当なハロゲン原子で置換し化合物 3 として、製造方法 1 の如くヒドラジンで環化することで、化合物 (I) を得ることができる。ハロゲン原子は特に限定されないが、ハロゲン原子としてフッ素が原子好ましい。この具体的な方法として、Baltz-Schiemann 反応が挙げられ、これを行うことによりフルオロケトン 3 を導くことができる。Baltz-Schiemann 反応は化合物 10 に亜硝酸ナトリウムや亜硝酸イソアミル等の亜硝

酸エステルを四フッ化ホウ素酸中作用させ、ジアゾニウムテトラフルオロホウ酸塩へと変換し、熱分解や光分解を行うことにより達成される。ジアゾ化に用いられる亜硝酸エステルまたは亜硝酸塩は、原料に対し、通常1ないし2当量で、反応温度は好ましくは通常0℃以下で行われる。四フッ化ホウ素酸以外にも、ヘキサフルオロリン酸、ヘキサフルオロケイ酸、ヘキサフルオロアンチモン酸等を使用することができる。ジアゾニウム塩を単離した後、熱分解は、硫酸バリウムやフッ化バリウム等に希釈して行うか、またはアセトン、ヘキサンなどの有機溶媒中で加熱することもできる。ジアゾニウム塩の単離が困難な場合は塩化銅などの銅塩や銅粉を溶液中に加えて熱分解を行うこともできる。

【0063】

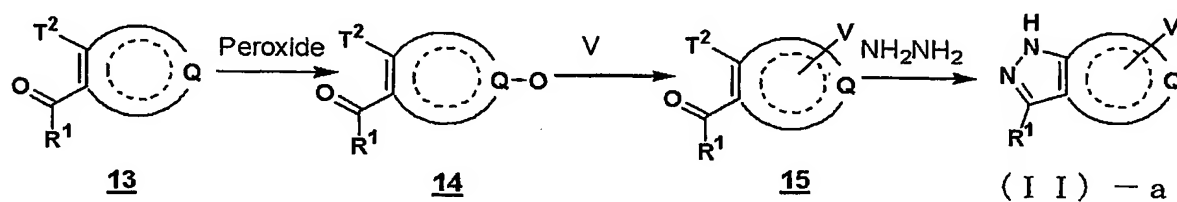
以下に、側鎖部分の製造方法を含めた一般式 (II) で表される化合物の具体的な製造方法を示すが、製造方法はこれらに限定されるものではない。

製造方法5から製造方法11において、Qは窒素原子を意味し、Qが含まれる芳香環上の原子のうちQで示された以外の少なくとも1つは $-CH=$ を意味する。この場合Qは前記一般式 (II) 中の $Q^1 \sim Q^4$ の総称であり、 $Q^1 \sim Q^4$ のうちのいずれか1つ、2つまたは3つを意味する。

【0064】

製造方法5

【化24】



製造方法1等を利用して得られるハロゲノケトン化合物13を過酸化剤で処理し、N-オキシド14に導いた後、N-オキシド14に対して種々の試薬を作用させることにより、通常配向性の優先する近傍の置換されていない炭素原子上に置換基を導入した化合物15を得ることができる。N-オキシドを原料として導入できる官能基としては、例えばシアノ基、ハロゲン基、アシルオキシ基、アルコキシ基等が挙げられる。得られた化合物15を、製造方法1に準じてヒドラジ

ンで環化することにより、化合物 (II) - a を製造することができる。

化合物 13 を N-オキシドに導く方法としては、例えば m-クロロ過安息香酸、過酸化ベンゾイル、過酸化水素などの過酸化物が用いられ、過酸化物の使用量は原料に対し 1 ないし 10 当量である。反応溶媒としては反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒、ベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒、水、酢酸等が挙げられる。反応温度は通常 0℃ ないし溶媒の還流温度である。

N-オキシドを利用することにより、近傍の炭素原子をシアノ化する方法は、例えば J. Org. Chem. 1983, 48, 1375 等 に示されるように、シアノ化剤を直接作用するかまたは酸クロリドの存在下でシアノ化剤を作用することで達成される。直接シアノ化を行う試薬として青酸ナトリウム、青酸カリウム、トリメチルシリルシアニド、ジエチルシアノホスフェート等が挙げられ、反応系内にトリエチルアミンや 1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンダー 7-セン、等の塩基を共存させても良い。上記のシアノ化剤と反応に酸クロリド共存させ実施することも可能で、これらとして塩化ベンゾイル、N, N-ジメチルカルバモイルクロリド等が挙げられる。反応溶媒としては反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジメチル硫酸等の極性溶媒が用いられる。シアノ化剤、塩基、酸クロリドの使用量は原料に対して 1 ないし 10 当量である。反応温度は、通常室温ないし溶媒の還流温度である。

N-オキシドを利用することにより、近傍の炭素原子をハロゲン化する試薬としては、オキシ塩化リン、オキシ臭化リン、塩化ベンゾイル、塩化 p-トルエンスルホニル、クロロ蟻酸エチル、塩化トリフルオロメタンスルホニル、塩化チオニル等が挙げられる。反応溶媒としては反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒、ベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド等の溶液中または無溶媒でも行うことができ、使用量は原料に対して 1 ないし溶媒量である。酸に不安定な基質

の場合には、反応系内にトリエチルアミンなどの塩基を共存させることもできる。反応温度は、通常室温ないし溶媒の還流温度である。

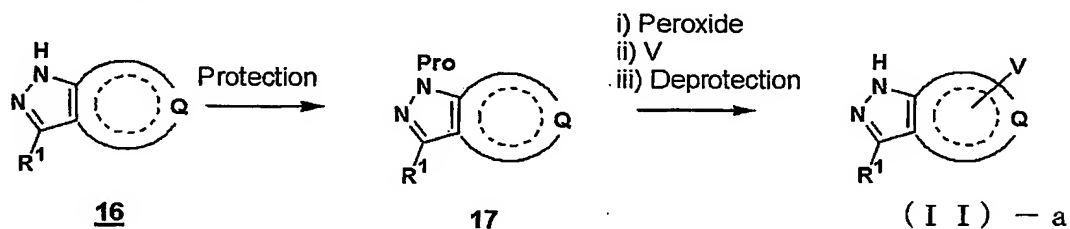
N-オキシドの隣接する炭素原子をアシルオキシ化する試薬としては、通常カルボン酸無水物が用いられる。使用量は原料に対して1ないし溶媒量である。反応温度は、通常室温ないし溶媒の還流温度である。

N-オキシドの隣接する炭素原子のアルコキシ化は、アルコール中で塩基の存在下クロロ蟻酸エチル、塩化p-トルエンスルホニル等を作用させることにより達成される。使用量は原料に対して1ないし10当量である。塩基としては、金属アルコキシド、トリエチルアミン等が用いられ、使用量は原料に対して1ないし2当量である。反応溶媒としては反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、通常導入したいアルコキシ基に相当するアルコール溶媒中で行うのが一般的である。反応温度は、通常室温ないし溶媒の還流温度である。

【0065】

製造方法6

【化25】



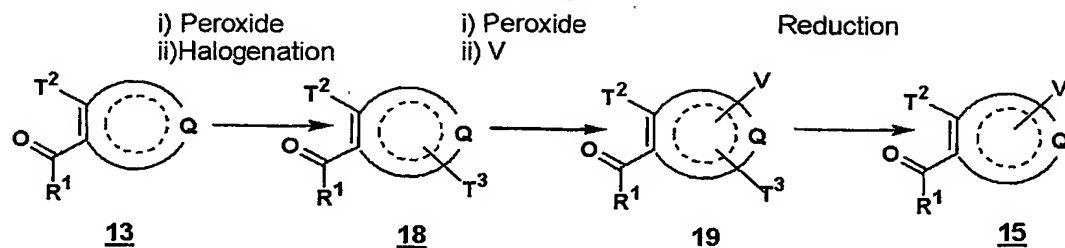
製造方法5と同様な手法を用いた官能基導入を、含窒縮合ピラゾール化合物16についても汎用することができる。即ち、化合物16のピラゾール環を保護し、化合物17に対して過酸化物を作用することにより、任意の窒素原子Qを酸化してN-オキシドに導いた後、N-オキシドに対して種々の試薬を作用させることにより、配向性の優先する近傍の炭素原子上に置換基を導入し、脱保護することで化合物(II)-aを製造することができる。

含窒縮合ピラゾール環の保護および脱保護は、製造方法3に準じた方法で達成される。なお、ピラゾール環の保護および脱保護の工程は、製造方法から除くこともできるが、収率や汎用性などを勘案して工程中に加えた方が好ましい。

【0066】

製造方法7

【化26】



製造方法5におけるN-オキシドと種々の試薬との反応において、反応試剤の配向性により直接的に望ましい位置の炭素原子にハロゲンを除く官能基を導入することが困難な場合は、製造方法7の如く間接的に置換基を望ましい位置に導入することができる。即ち、製造方法5の変法として、一旦N-オキシドをハロゲン化することにより配向性の優先する位置の炭素原子がハロゲンで置換された化合物18を得て、再び製造方法5と同様な手法を用いて望ましい位置に官能基導入された化合物19を得た後、還元により脱ハロゲン化し、目的とする中間体15を得ることで達成される。化合物15を製造方法1に従い、ヒドラジンで環化することにより化合物(II)を得ることができる。ハロゲンT³としては脱離容易な塩素、臭素、ヨウ素が挙げられるが、市販可能な試薬としてオキシ塩化リン、オキシ臭化リン等の利用できる塩素、臭素が好ましい。

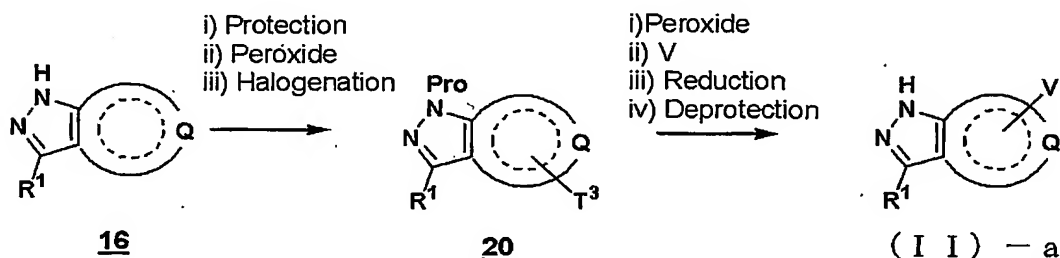
化合物19で導入したハロゲン基を還元して化合物15へと導く方法としては、例えばパラジウム-炭素、水酸化パラジウム-炭素、酸化白金、ラネーニッケル等を触媒にした水素添加や、亜鉛-酢酸、銅-酢酸等の条件が用いられる。その他ヒドラジンとパラジウム炭素等の条件も知られている。水素添加の溶媒としては反応を阻害しない物であれば特に限定されないがメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、その他酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、トルエン等があげられる。水素添加の触媒の使用量は、原料に対し重量で5%~20%である。水素の圧力は、通常常圧ないし5気圧である。反応温度は通常室温から溶媒の還流温度である。接触還元においては塩基を共存させ、より緩和に反応を行うことができ、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カ

リウム、トリエチルアミン等が挙げられる。反応温度は通常室温ないし溶媒の還流温度である。亜鉛-酢酸、銅-酢酸等の溶媒としては、氷酢酸中で行うか含水酢酸等が用いられ、金属の使用量は、原料に対し3から10当量である。反応温度は通常溶媒の還流温度である。

【0067】

製造方法8

【化27】

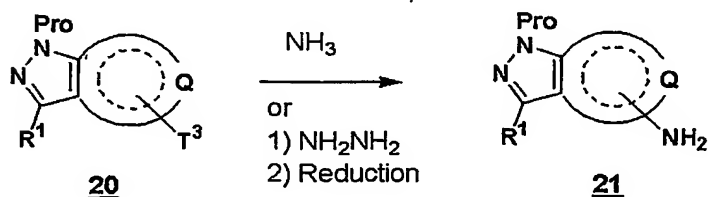


製造方法7と同様に、N-オキシドに作用する反応試剤の配向性により、直接望ましい位置にある炭素原子に官能基を導入することが困難な場合は、製造方法7と同様な手法を、含窒縮合ピラゾール化合物についても汎用することができる。即ち、化合物16のピラゾールの1位を保護し、過酸化剤で酸化してN-オキシドに導いた後、ハロゲン化して配向性の優先する化合物20を製造することができる。次いで化合物20を、再び過酸化剤で処理し、適当な試薬を作用させることにより望ましい位置の炭素原子に置換基を導入し、順次脱ハロゲン、脱保護することで化合物(II)-aを製造することができる。化合物16の保護および脱保護は、製造方法3に準じた方法で達成される。

【0068】

製造方法9

【化28】



製造方法8等のように、N-オキシドにオキシ塩化リンなどのハロゲン化剤を作

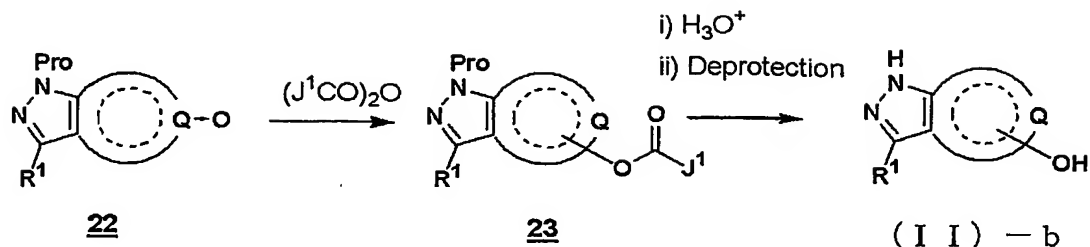
用させることにより導入されたハロゲン原子の置換位置が、環を構成する窒素原子のオルト位またはパラ位に該当する場合、アミン類を作用させることにより、ハロゲン原子を容易に置換してアニリン 21 を得ることができる。アニリン 21 は一級、二級、三級アミンのいずれであっても特に限定されないが、好ましくは一級アミンに変換することができる。一級アミンを導入する方法としては、種々の方法が可能であるが、例えばイミノクロリドをヒドラジンと作用し続いて接触還元によりアミンを導く方法、液体アンモニアや濃アンモニア水を用いてアミンを導入する方法、またはフタルイミドカリウムを作用させた後ヒドラジン等で加水分解しアミンを導入する方法等が挙げられる。上述の反応を利用し、ハライド 20 をアニリン 21 へと変換することができる。

ヒドラジンとの反応は、例えば、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒、トルエン、ベンゼン、テトラヒドロフラン、ジオキサン等種々の溶媒があげられる。ヒドラジンの使用量は通常 1 ないし溶媒量で、反応温度は、通常室温ないし溶媒の還流温度である。接触還元の方法は、一般にラネーニッケルがよく用いられる。反応溶媒は含水のアルコール溶媒等が挙げられる。アンモニアを用いたアミノ化は、大過剰のアンモニアを作用することで容易に達成できる。メタノールなどのアルコール溶媒や水で希釈して反応に供することもできるが、直接液体アンモニアを作用させてもよく、場合によっては封管中で行うこともできる。反応温度は通常 -78°C から溶媒の還流温度である。フタルイミドカリウムの使用量は通常 1 ないし 2 当量で、反応溶媒は、反応に関与しないものであれば特に限定されないが、好ましくは N, N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ピリジン、テトラヒドロフランやジオキサン等またはメタノールやエタノール等のアルコールが挙げられる。反応系中に塩基を共存させてもよく、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等が挙げられる。反応温度は通常室温ないし溶媒の還流温度である。導入したフタロイル基の脱保護は、一般に強塩基または還元条件において実施可能であるが、これらとして例えばヒドラジン、硫化ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム等が挙げられる。好ましくはヒドラジンをエタノール中、室温で作用させることにより達成することができ、使用量は原料に対し 1 ないし溶媒量である。

【0069】

製造方法10

【化29】

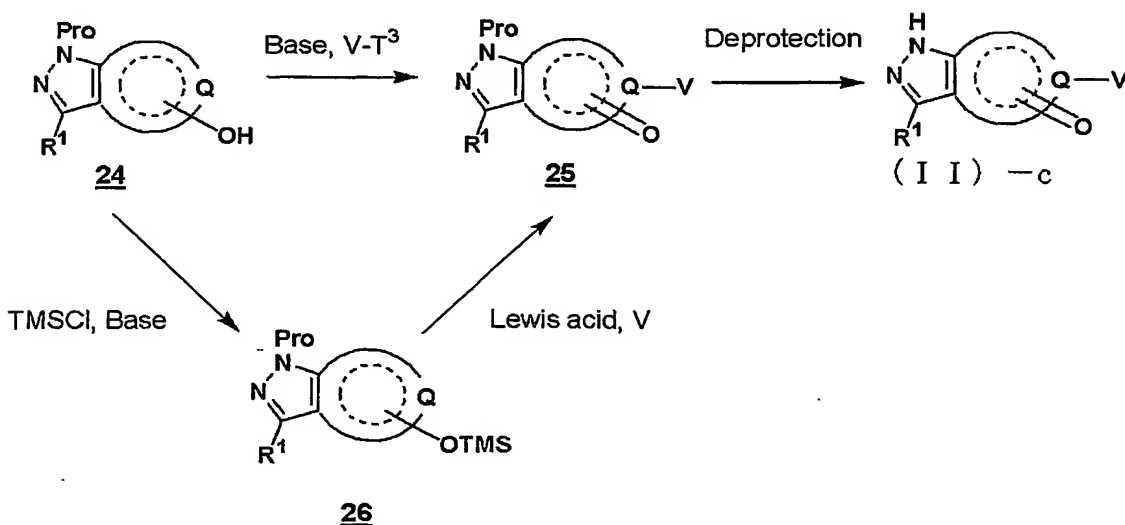


製造方法6等で製造されるN-オキシド22は、製造方法5で例示した如く、N-オキシドに酸無水物を作用させ、アシルオキシ化を行うことにより化合物23へ導くことができる。導入されたアシルオキシ基の置換位置が環を形成する窒素原子のオルト位またはパラ位に該当する場合、容易に加水分解されることによりピリドン化合物(II)-bへと導くことができる。加水分解試薬としては塩酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸、アルカリでは水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム等が挙げられ、水溶液または含水アルコール溶媒等で容易に達成される。反応温度は、通常室温ないし溶媒の還流温度である。

【0070】

製造方法11

【化30】



製造方法10等により、導入された水酸基の置換位置が環を形成する窒素原子の

オルト位またはパラ位に該当する場合、化合物 24 に塩基の存在下で種々のハロゲン化物を作用させることにより、窒素原子に置換基が導入され、化合物 25 を得ることができる。使用する塩基としては、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等が挙げられ、使用量は通常 1 ないし 2 当量である。使用するハロゲン化物は特に限定されないが、臭化物、ヨウ化物が好ましく、使用量は原料に対して通常 1 ないし 3 当量である。ハロゲン化物としては脂肪族、芳香族いずれにおいても可能であり、適当な官能基を有していてもよい。芳香族ハロゲン化物の場合は、特にヨウ化物が好ましく、塩基の存在下ヨウ化銅などの金属触媒を加えることにより好結果が得られる。金属触媒の使用量は通常触媒量ないし 1 当量である。反応性の高いハロゲン化アラルキルやハロゲン化アシル等においては、塩基の代りにヨウ化ナトリウムなどの塩を共存させることで達成される。反応溶媒としては反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒、ベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリルなどの極性溶媒等が挙げられる。反応温度は、通常室温ないし溶媒の還流温度である。

また、化合物 24 は塩基の存在下トリメチルシリルクロリド等のシリル化剤を作用することにより、水酸基がシリル化された化合物 26 が得られる。使用される塩基としては特に限定されないが、例えば *n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム、フェニルリチウム、トリエチルアミン、炭酸カリウム等が挙げられ、使用量は 1 ないし 2 当量である。シリル化剤としては、トリメチルシリルクロリドやトリメチルシリルトリフルオロアセテート、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート等が挙げられ、使用量は 1 ないし 2 当量である。反応溶媒としては反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒、ベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒等が挙げられる。反応温度は、 -78°C ないし溶媒の還流温度である。

トリメチルシリル基等を導入することにより、化合物 26 を求核剤として作用さ

せることも可能である。これにより化合物 26 は、ルイス酸存在下で種々の試薬 V と求核的に反応し、対応する付加物 25 を形成する。このような性質を有する化合物 26 と作用する試薬としては、特に限定されないが、エポキシド、アルデヒド、ケトン、共役エノン等のマイケル受容体等が挙げられ、使用量は原料に対して 1 ないし 2 当量である。ルイス酸としては、特に限定されないが、塩化アルミニウム、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体、等が用いられ、使用量は 1 ないし 2 当量である。反応溶媒としては反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒、ベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒等が挙げられる。反応温度は、 -78°C ないし溶媒の還流温度である。

化合物 25 において保護基の脱保護は製造方法 3 などの方法に準じ、対応する (II) - c が得られる。

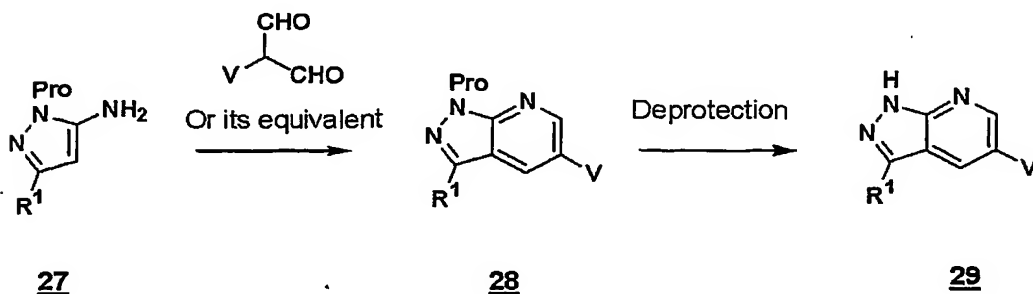
【0071】

一般式 (I) または (II) に含まれる化合物の中には、前述に例示した製造工程を利用した製造方法以外にも、形成する縮合ピラゾール環に応じた固有の製造方法をとることにより、容易に製造できる化合物群が含まれる。以下に特定の複素環合成に対して有用な製造方法を、製造方法 12 から製造方法 18 に例示する。これらの化合物群の合成に関しては、勿論前述の製造方法を利用しても製造可能であり、また製造方法は以下の方法のみに限定されるものではないことは言うまでもない。

【0072】

製造方法 12

【化 31】



一般式 (II) 中 $Q^1 \sim Q^4$ において、 Q^4 のみが $-N=$ である 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン類は、例えば製造方法 12 のように合成することができる。一般に 5-アミノ-1H-ピラゾール類 27 は、公知の方法 (Synthesis, 1987, 1124) に従い、マロナルデヒドまたはその等価体を作用させることにより 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン環 28 を形成することができる。この縮合反応において、マロナルデヒドまたはその等価体に適当な官能基を有していれば、縮合により直接含窒ピラゾール環 5 位に置換基を導入することも可能である。マロナルデヒドの等価体として、特に限定はされないが、適当に官能基を有する試薬として、好ましくは 2-シアノー 3, 3-ジメトキシ-1-プロペノレート ナトリウムが挙げられ、これにより 5 位にニトリル基が導入された 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン環 28 が合成できる。同様に 2-ニトロマロナルデヒド ナトリウムを用いることにより 5 位にニトロ基が導入された 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン環 28 も製造できる。縮合反応の溶媒として、反応を阻害しない物であれば特に限定されないがメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、水等が用いられ、これらにアルカリを中和する酸を共存させるか、または酸性溶媒中で行うことができ、反応溶媒として例えば酢酸、塩酸、硫酸等が挙げられる。マロナルデヒドまたはその等価体の使用量は、通常原料に対し 1 ないし 3 当量用いられ、反応温度は通常室温から溶媒の還流温度である。

化合物 28 を脱保護することにより化合物 29 を製造することができる。保護基としては反応に影響を及ぼすものでなければ特に限定されないが、例えば、ベンジル基、ベンジルオキシカルボニル基、メトキシメチル基、tert-ブトキシカルボニル基、トリチル基等が挙げられる。

ベンジルオキシカルボニル基、メトキシメチル基、tert-ブトキシカルボニル基、トリチル基の脱保護は製造方法 3 に準じて行うことができる。

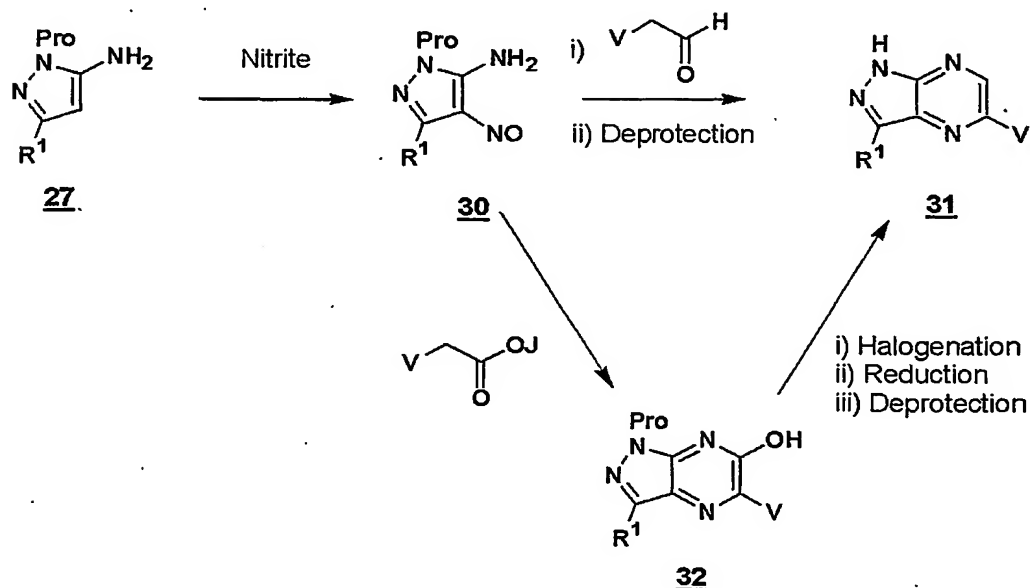
ベンジル基の脱保護は、接触還元等のように活性水素を利用する方法の他、ルイス酸を作用させる方法、酸化的に加水分解する方法等が挙げられる。特殊な例としては、ピリジン塩酸塩中で加熱することにより脱保護できることも知られている。接触還元等の触媒としては製造方法 7 の如く、パラジウム-炭素や酸化白金

などが用いられるが、水素化ナトリウムなどを活性水素種として用いる例もある。ルイス酸としては、好ましくは塩化アルミニウムなどを用い、使用量は1ないし10当量である。反応溶媒としては、特に反応に関与しない溶媒であれば限定されないが、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン系溶媒、ベンゼン等が挙げられる。反応温度は室温ないし溶媒の還流温度である。酸化脱保護の目的で用いられる試薬としては、各種クロム酸、過マンガン酸、セリウムアンモニウムサルフェート、二酸化セレン等が挙げられ、各種クロム酸、過マンガン酸は一般に酸性溶媒中で作用させることにより達成される。反応溶媒は例えば硫酸、酢酸、塩酸、水、アセトニトリル、アセトン等を単独で使用するか、若しくは相関移動触媒を共存させることによりジクロロメタンなどの有機溶媒と酸化剤を含む酸性溶液を二層系とした反応系で実施される。酸化剤は原料に対し1ないし5当量用い、反応温度は通常室温ないし溶媒の還流温度である。

【0073】

製造方法13

【化32】



一般式(II)中Q¹～Q⁴において、Q¹およびQ⁴が-N=である1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン類は、例えば製造方法10のように合成することができる。製造方法9で示される5-アミノ-1H-ピラゾール類27をニトロソ化して化合物30を導いた後、公知の方法(J. Chem. Technol.

Biotechnol. 1990, 49 (4), 311-320等) に従い、 α 位が置換されたカルボニル化合物を縮合させて 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン環 31 を形成することができる。適当な置換基を有する試薬として、特に限定されないが好ましくはシアノ酢酸エステルやシアノアセトアルデヒド等が挙げられる。シアノ酢酸エステルを用いた場合は、縮合において化合物 32 のようにヒドロキシル基が形成されるが、ハロゲン化し還元することにより除去することが可能である。

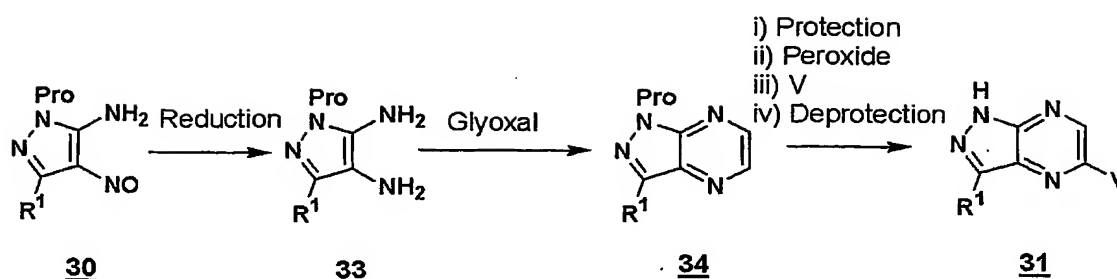
ニトロソ化の方法は、一般に酸性溶媒中基質に対して亜硝酸エステルや亜硝酸塩を作用させることで達成される。反応溶媒としては、希塩酸等の強酸が用いられ、エタノールなどのアルコールとの混合溶媒とすることも可能である。使用する亜硝酸塩または亜硝酸エステルとしては、亜硝酸ナトリウム、亜硝酸ナトリウム、亜硝酸イソアミル等が挙げられ、使用量は原料に対し 1 ないし 3 当量である。反応温度は通常 0℃ 付近である。縮合反応の溶媒として、反応を阻害しない物であれば特に限定されないがメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、水等が用いられ、塩基を共存させることにより達成される。使用する塩基としては、例えば金属アルコキシド、酢酸ナトリウムが挙げられ、使用量は原料に対し 1 ないし 3 当量である。この他の反応溶媒としては、単独でピリジン、トリエチルアミン、ピコリン等の塩基性溶媒中で実施することも可能である。シアノ酢酸エステルやシアノアセトアルデヒド等の縮合に供する試薬の使用量は、通常 1 ないし 3 当量であり、反応温度は通常室温から溶媒の還流温度である。

化合物 32 のハロゲン化試薬としては、オキシ塩化リン、オキシ臭化リン、五塩化リン、ジクロロフェニルホスフィン等が挙げられる。使用量は原料に対し通常 1 ないし 5 当量で、反応溶媒はベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒や、N, N-ジメチルホルムアミド等が用いられるが、例えばオキシ塩化リン等は無溶媒で用いることもできる。反応温度は、通常室温から溶媒の還流温度である。次に製造方法 7 等に従って、ハロゲン基を還元することにより、化合物 31 を得ることができる。

【0074】

製造方法 14

【化 3 3】

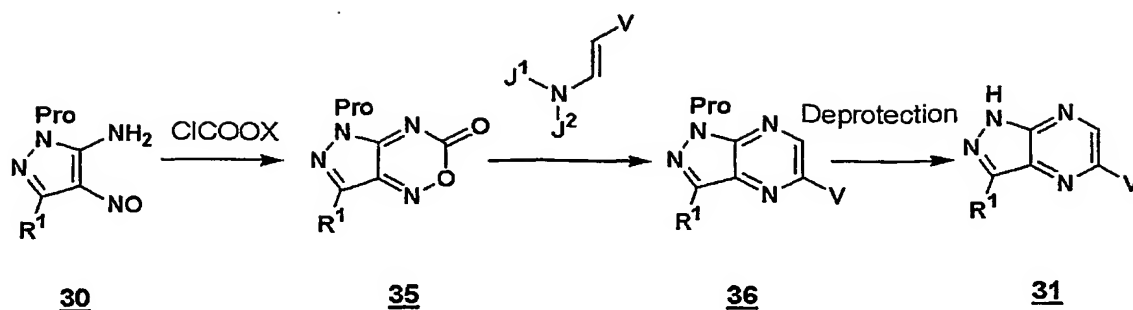


1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン環化合物31は、製造方法13以外にも製造方法14によっても製造することができる。即ち、公知の方法(Farmanco. Ed. Sci. 1982, 37, 116等)にしたがい、製造方法13で示されるニトロソ化合物30を還元して、ジアミン33とした後、ピラゾロピラジン環5位に選択的に置換基を導入することを勘案し、好ましくはグリオキサール等価体を作用させることにより、化合物34を得ることができる。化合物34に対する置換基の導入は、製造方法6に準じた方法で達成することができる。ニトロソ基を還元する方法としては、例えばパラジウム-炭素、水酸化パラジウム-炭素、酸化白金、ラネーニッケル等を触媒にした水素添加や、亜鉛-酢酸、銅-酢酸等の条件が用いられる。その他ヒドラジンとパラジウム炭素等の条件も知られている。水素添加の溶媒としては反応を阻害しない物であれば特に限定されないがメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、その他酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、トルエン等があげられる。水素添加の触媒の使用量は、原料に対し重量で5%~20%である。水素の圧力は、通常常圧ないし5気圧である。反応温度は通常室温から溶媒の還流温度である。

【0075】

製造方法15

【化 3 4】

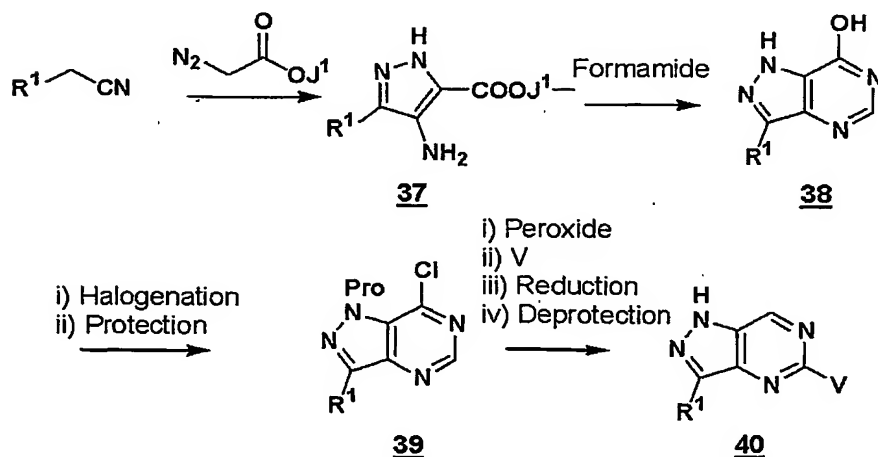


1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン環化合物31は、公知の方法(J. Org. Chem. 1993, 58(22), 6155-6157)の如く、製造方法15によっても製造できる。化合物30をクロロ蟻酸エステル等で処理することにより環化体35とした後、各種エナミンを作用させることにより、選択的に5-に置換基が導入されたピラゾロピラジン環36を得ることができる。化合物36を製造方法3等に準じて脱保護することにより、化合物31が得られる。

【0076】

製造方法16

【化 3 5】



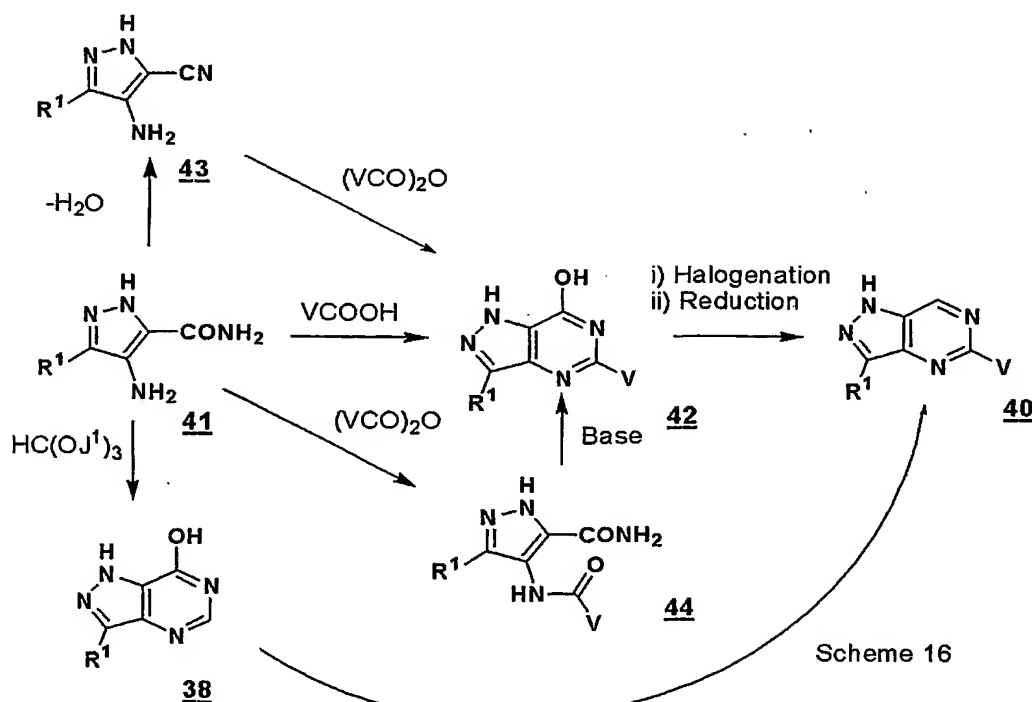
1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン環40は種々の閉環反応により合成が可能であるが、好ましくは例えば製造方法16により合成することができる。即ち、公知の方法(Farmaco, Ed. Sci 1984, 39(7), 618)で得られる4-アミノ-1H-ピラゾール-2-イルカルボン酸エステル37を原料として、公知の方法(Chem. Pharm. Bull. 1983,

31, 1228) でホルムアミドを作用させ、1H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-オール 38 を得た後、前述の製造方法 13 に準じた方法で、アルコールを除去し、5 位に置換基を導入することができる。即ち、化合物 38 を製造方法 13 に準じてハロゲン化し、続いて製造方法 3 に準じてピラゾールを保護して化合物 39 を製造した後、製造方法 6 等に準ずる方法で 5 位に置換基を導入し、還元により脱ハロゲン化、脱保護を行うことにより目的物 40 を製造することができる。ホルムアミドとの縮合反応は、溶媒としては、反応に関与しないものであれば特に限定されないが、エタノールなどのアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒があげられる。ホルムアミドの使用量は原料に対し 1 ないし溶媒量で、反応温度は室温ないし溶媒の還流温度である。

【0077】

製造方法 17

【化 36】



その他の 1H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン環化合物 40 の構築法として、製造方法 17 のように種々のピラゾール類縁体を出発原料として選択することができる。製造方法 16 に記載した 4-アミノ-1H-ピラゾール-2-イルカ

ルボン酸エステル 37 に類縁の化合物として、好ましくは例えば公知の方法 (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000, 17 (10), 1983-1986) により合成される化合物 41 等が挙げられる。

化合物 41 は、製造方法 17 に示す如く、種々の環化反応により環を構築するための有用な中間体である。例えば化合物 41 は公知の方法 (Pharmazie, 1996, 51 (12), 983-984) を用いて、蟻酸またはオルト蟻酸アルキルを作用させ縮合することにより 1H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-オール誘導体 42 または化合物 38 を得ることができる。さらに、化合物 38 は前述の製造方法 16 に従い、ハロゲン化、保護、過酸処理、N-オキシドに対する種々の試薬を作用し、還元、脱保護を順次行うことにより、好ましくは 5 位に官能基が導入された化合物 40 を製造することができる。

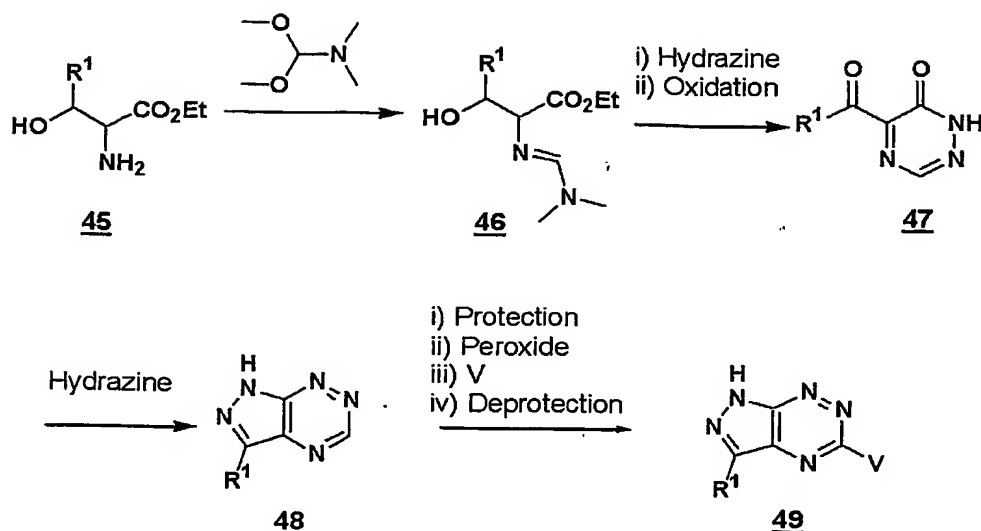
公知の方法 (J. Med. Chem. 1988, 31, 454) に従い、化合物 41 を容易に脱水して得られる化合物 43 に対して適当なカルボン酸無水物と縮合することにより、5 位に官能基を導入することも可能である。

同様に、化合物 41 は種々のカルボン酸誘導体と縮合し、環化体 42 を製造することができる。41 に対して作用する縮合剤としては、好ましくは酸クロリドや酸無水物が挙げられる。用いる試薬によっては、中間体 44 を経て段階的に環化が達成される。これらの縮合環の形成反応に関して、例えば公知の方法として (Heterocycles. 2000, 53 (12), 2643-2652) 等に詳述される。縮合により 5 位が置換された 1H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-オール 42 を、製造方法 13 に準じてハロゲン化し、還元することにより得ることができる。

【0078】

製造方法 18

【化 37】



1H-ピラゾロ [4, 3-e] [1, 2, 4] トリアジン環化合物 49 の構築は、例えばセリン誘導体 45 を原料とすることにより容易に合成することができる。化合物 45 のアミノ基を定法に従って、ジメチルアミノメチリデン化して化合物 46 の如くホルミル等価体を導入し、公知の方法 (J. Het. Chem. 1985, 22 (2), 409) に基づき、化合物 46 をヒドラジンで処理することにより 6-ヒドロキシトリアジン環が構築できる。続いて、化合物を製造方法 1 等の方法を用いて酸化して化合物 47 を製造し、公知の方法 (Pharmazie, 1984, 39 (7), 504) に従い、再びヒドラジンで処理することにより、1H-ピラゾロ [4, 3-e] [1, 2, 4] トリアジン環化合物 48 が構築できる。続いて製造方法 6 等で示した方法を用いて側鎖部分を導入し、化合物 49 を製造することができる。

【0079】

以下に、側鎖部分の製造方法を含めた一般式 (I) -A で表される化合物の具体的な製造方法を示すが、製造方法はこれらに限定されるものではない。一般式

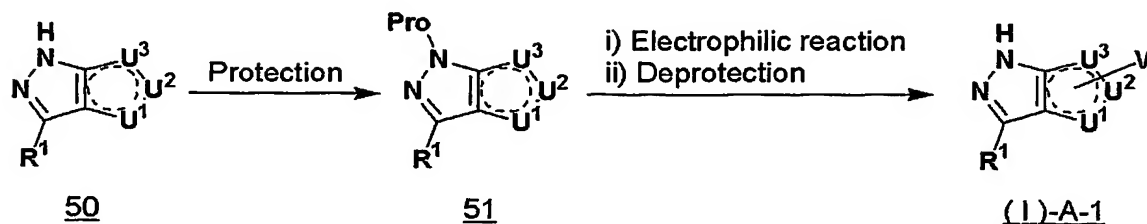
(I) -A は一般式 (I) のうち Cy が 5 員芳香族複素環であるものを示す。式中、U¹ ~ U³ はそれぞれ独立して -O-, -NV¹-, -SV-, -CV=, -N= または -CO- を意味するものであって、U¹ ~ U³ のうち少なくとも一つは -O-, -NV¹-, -SV-, -N= を意味し、U は -OH、-NH₂、-SH を意味する。

【0080】

製造方法19～21は4位のU¹がヘテロ原子の場合について説明する。

製造方法19

【化38】



一般式(I)-Aにおいて、U¹がヘテロ原子、U²またはU³のうち少なくとも一つが-CH=である場合、化合物50の1位を保護した化合物51に対して、その配向性を利用した求電子置換反応により種々の官能基をU²またはU³に相当する位置に導入し、脱保護することで化合物(I)-A-1を製造することができる。求電子置換反応により導入できる官能基としては、例えばハロゲン基、スルホン基、ニトロ基、アシル基等が挙げられる。

ハロゲン化は製造方法3に準じて行うことができる。

スルホン化する方法としては、硫酸のようにプロトン存在下での反応、ピリジンサルファトリオキシドのようにプロトンが存在しない条件などが用いられる。

スルホン化剤の使用量は、原料に対して1.05ないし1.2等量である。反応は無溶媒で行なえる場合もあるが、溶媒を用いることもできる。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類等があげられる。反応温度は通常室温ないし溶媒の還流温度である。

ニトロ化する方法としては、濃硝酸、発煙硝酸、硝酸と硫酸の混酸、硝酸ナトリウムあるいは硝酸カリウムと硫酸の混合物、硝酸アセチル、硝酸トリフルオロアセチル、ニトロニウムトリフルオロメタンスルホナートやニトロニウムテトラフルオロボラートなどのニトロニウム塩等が用いられる。ニトロ化試薬の使用量は、原料に対して1.05ないし溶媒量である。反応は無溶媒で行える場合もあるが、溶媒を用いることもできる。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハ

ロゲン化炭化水素類、ヘキサン、ペンタン等の炭化水素類、ニトロニウム塩を用いる場合には、スルホランあるいはアセトにトリルを用いることができる。反応温度は通常 -20°C ないし溶媒の還流温度である。

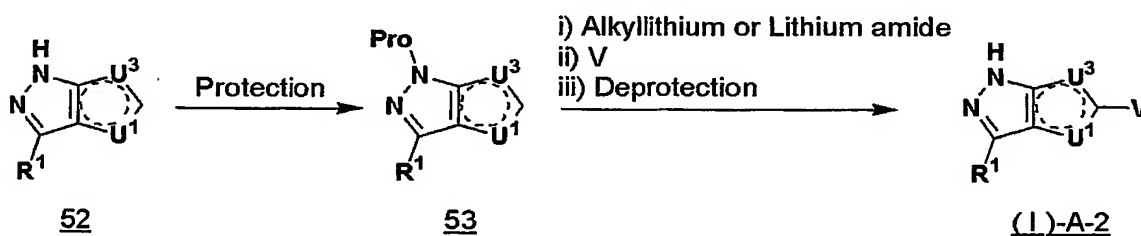
アシル化する方法としては、Friedel-Crafts 反応を用いるのが望ましい。

U^1 が NH 基の場合は 1 位の保護と同様に適当な保護基により保護し、最終工程で脱保護してもよい。1 位の保護、脱保護は、製造方法 3 に準じた方法で達成される。

【0081】

製造方法 20

【化 39】



U^2 に相当する位置への置換基を導入した (I) - A - 2 は、 U^2 が $-\text{CH}=\text{}$ である化合物 52 のピラゾール 1 位を保護し化合物 53 を得た後、アルキルリチウムまたはリチウムアミド等で金属アリールとし、製造方法 5 に準じて置換基 V を導入した後、脱保護することにより製造することができる。この反応により導入できる官能基としては、例えばハロゲン基、ホルミル基、アシル基、アジド基、アミノ基等が挙げられる。

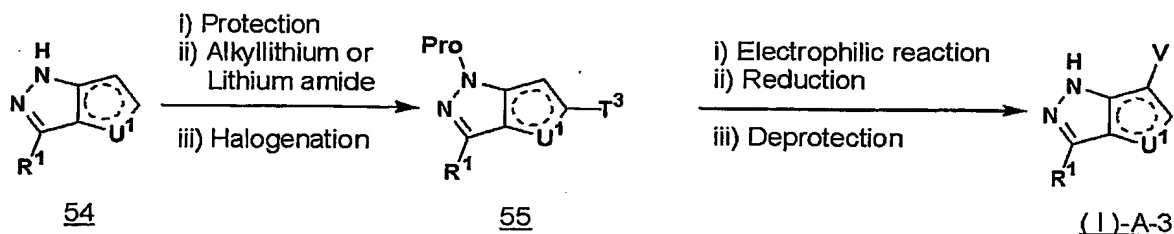
(I) - A - 2 は以下のように製造される。化合物 53 を製造方法 1 に準じて金属アリールへと変換した後、種々の試薬と作用し、脱保護することにより製造することができる。種々の試薬として、例えば以下のものが挙げられる。ハロゲン化剤としては、例えばヨウ素、N-ヨードコハク酸イミド、臭素、N-プロモコハク酸イミド等があげられる。ホルミル化剤としては、例えば N, N-ジメチルホルムアミド、N-ホルミルピペリジン、メチルフェニルホルムアミド等があげられる。アジド化剤としては、アジドメチルトリメチルシラン、トルエンスルホニルアジド等があげられる。

ピラゾール環 1 位の保護、脱保護は、製造方法 3 に準じた方法で達成される。また、化合物 53 を金属アリールへと変換する手法は、製造方法 1 に準じる。

【0082】

製造方法 21

【化 40】



製造方法 19 において、U2 および U3 が $-\text{CH}=\text{}$ で、U3 への配向性を利用した求電子置換反応で選択的に置換基を導入するのが困難である場合、製造方法 20 と同様に化合物 54 のピラゾール 1 位を保護し、アルキルリチウムまたはリチウムアミド等で金属アリールとし、ハロゲン化剤と反応させることで U2 がハロゲン化された化合物 55 とした後、求電子置換反応で U3 に置換基を導入し、順次還元、脱保護することで化合物 (I) - A - 3 を製造することができる。

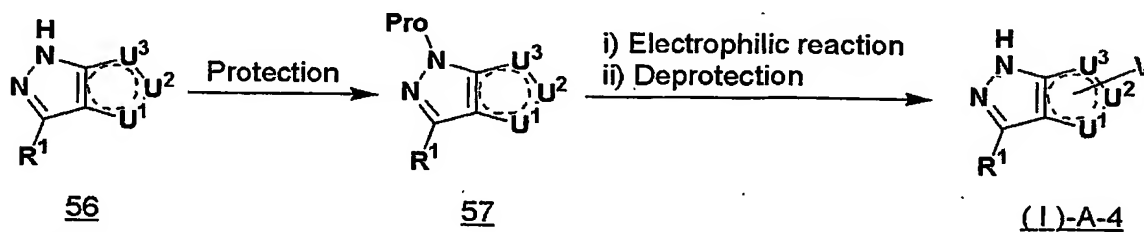
1 位の保護、脱保護は、製造方法 3 に準じた方法で達成される。

【0083】

製造方法 22 ~ 23 は 5 - U2 がヘテロ原子の場合について説明する。

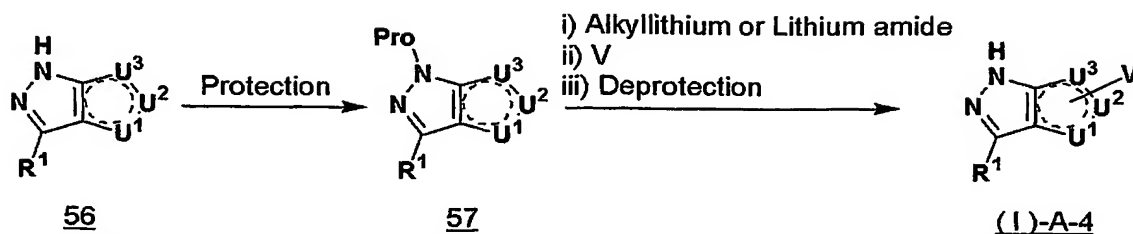
製造方法 22

【化 41】



U2 がヘテロ原子、U1 または U3 のうち少なくとも一つが $-\text{CH}=\text{}$ である場合、化合物 56 の 1 位を保護した化合物 57 に対して、製造方法 19 に準じた手法により、U1 あるいは U3 に置換基を導入した化合物 (I) - A - 4 を製造することができる。

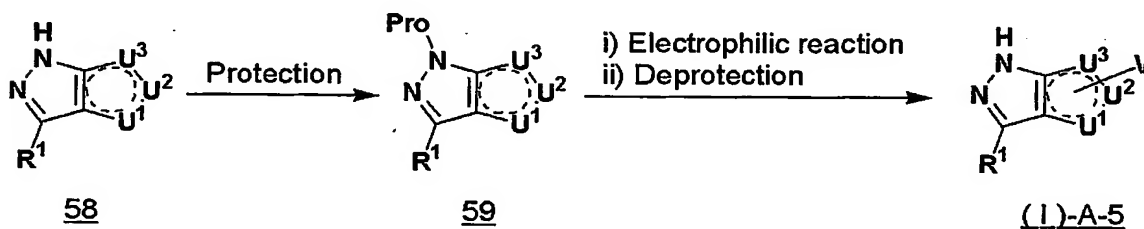
【0084】

製造方法 23【化 4 2】

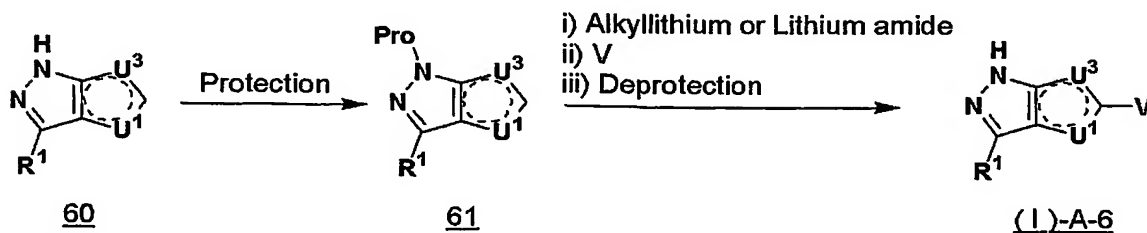
化合物 (I) - A - 4 は製造方法 20 に準じた手法によっても製造することができる。

【0085】

製造方法 24 ~ 26 は 6 位の U^3 がヘテロ原子の場合について説明する。

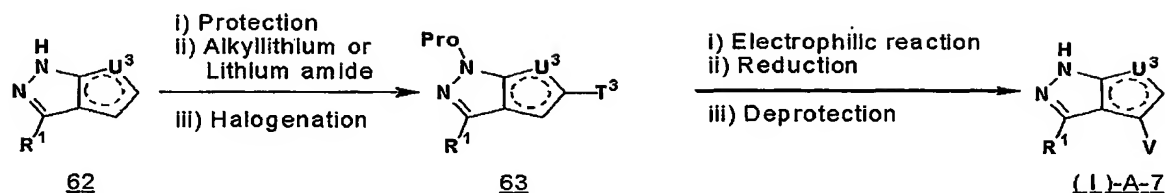
製造方法 24【化 4 3】

U^3 がヘテロ原子、 U^1 または U^2 のうち少なくとも一つが $-CH=$ である場合、製造方法 19 に準じた手法により、 U^1 あるいは U^2 に置換基を導入した化合物 (I) - A - 5 を製造することができる。

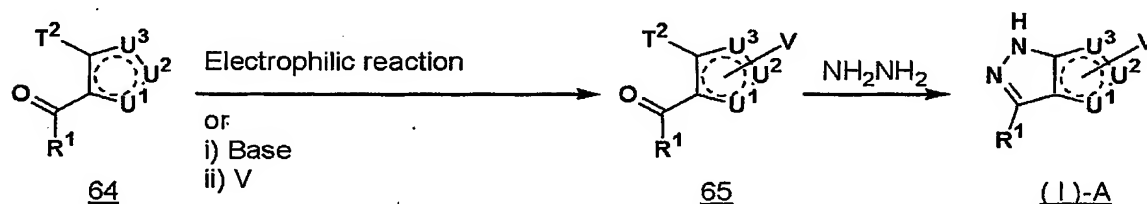
【0086】製造方法 25【化 4 4】

U^2 に相当する位置への置換基を導入した化合物 (I) - A - 6 は製造方法 20 に準じた手法により製造することができる。

【0087】

製造方法 26【化 4 5】

製造方法 23 で、 U^1 および U^2 が $-CH=$ で、 U^1 への配向性を利用した求電子置換反応で選択的に置換基を導入するのが困難である場合、製造方法 24 と同様に化合物 62 のピラゾール 1 位を保護し、製造方法 21 に準じた手法により化合物 (I) - A - 7 を製造することができる。

【0088】製造方法 27【化 4 6】

製造方法 19 ~ 25 と同様な手法を、ピラゾール環の閉環前にも汎用することができる。即ち、化合物 64 に置換基 V を導入した後、ヒドラジン-水和物でピラゾール環を閉環させることで化合物 (I) - A を製造することができる。ヒドラジン-水和物で環化反応は、製造方法 1 に準じて行うことができる。

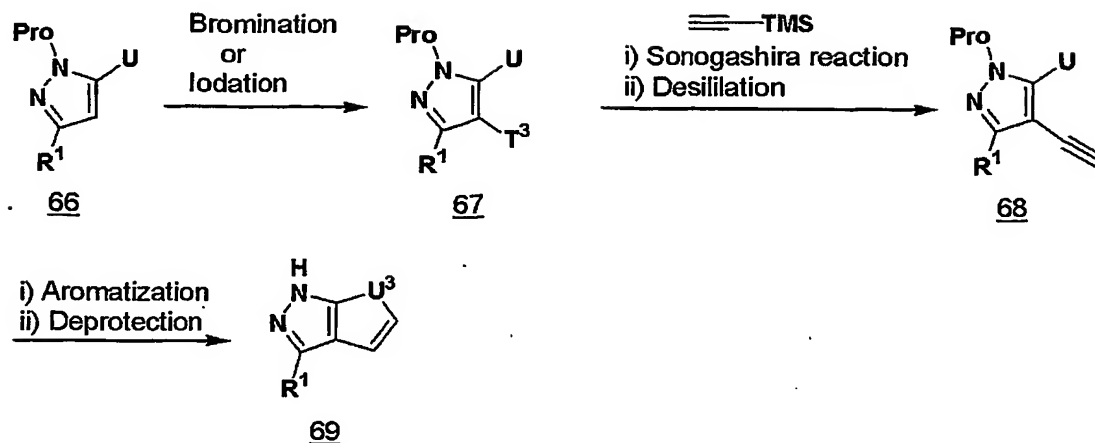
【0089】

一般式 (I) - A に含まれる化合物の中には、前述に例示した製造工程を利用した製造方法以外にも、形成する縮合ピラゾール環に応じた固有の製造方法をとることにより、容易に製造できるものがある。以下に特定の複素環合成に対して有用な製造方法を、製造方法 28 から製造方法 30 に例示する。これらの合成に関しては、勿論前述の製造方法によっても製造可能であり、また製造方法は以下の方法のみに限定されるものではない。

【0090】

製造方法 28

【化 47】



化合物 69 は公知の方法 (U=水酸基: 例えば J. Org. Chem. 1992, 57, 5680-5686.、U=チオール基: 例えば J. Heterocycle. Chem. 1990, 27, 567.、U=アミノ基: 例えば Synthesis 1987, 1124.) により容易に合成できる化合物 66 のピラゾール 4 位をヨウ素化あるいは臭素化して化合物 67 とし、トリメチルシリルアセチレンを Sonogashira カップリングさせた後、脱トリメチルシリル化を行い得た化合物 68 を芳香環化させた後、脱保護をすることで製造できる。

化合物 66 の 4 位のハロゲン化において、置換されるハロゲン原子としてヨウ素または臭素が好ましい。化合物 66 を、製造方法 1 に準じてハロゲン化し、化合物 67 を製造することができる。

Sonogashira カップリングに用いるトリメチルシリルアセチレンは、市販されているものを購入した。トリメチルシリルアセチレンの使用量としては、原料に対して 1 ないし 3 当量である。使用する触媒としては、特に限定されないが例えば酢酸パラジウム (II)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) 等があげられる。触媒の使用量は、原料に対して約 0.1% モルである。必要に応じて、触媒と同量ないし 2 倍量の添加剤、例えばヨウ化銅 (I)、トリフェニルホスフィン等を加えることができる。使用する塩基としては、特に限定されないが例え

ばトリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ピペリジン等があげられる。使用する溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に限定されないが、例えばジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、トルエン、キシレン等が好ましい。反応温度は、通常は室温ないし溶媒の還流温度である。

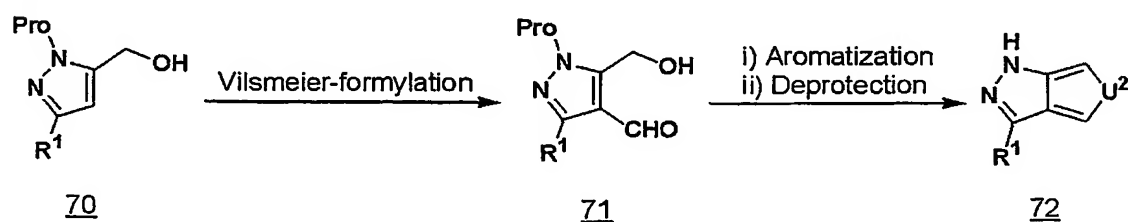
脱トリメチルシリル化はフッ素アニオンあるいは酸で容易に達成できる。フッ素アニオンとしてはフッ化テトラブチルアンモニウム、フッ化水素、フッ化カリウム、フッ化セシウム等が用いられる。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、水、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン等が上げられる。反応温度は -20°C ないし溶媒の還流温度である。酸としては塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸等が用いられる。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等が上げられる。反応温度は -20°C あるいは溶媒の還流温度である。芳香環化はSonogashiraカップリングと同条件で達成できる。

Uが窒素原子の場合は1位の保護と同様に適当な保護基により保護し、最後に脱保護してもよい。ピラゾール1位およびUの保護、脱保護は、製造方法1に準じた方法で達成される。

【0091】

製造方法29

【化48】



化合物72は文献既知（例えばJ. Heterocycle. Chem. 1982, 19, 117.）の手法により容易に合成できる化合物70のピラ

ゾール4位をVilsmeier反応でホルミル化して化合物71とし、芳香環化した後、脱保護することで製造できる。

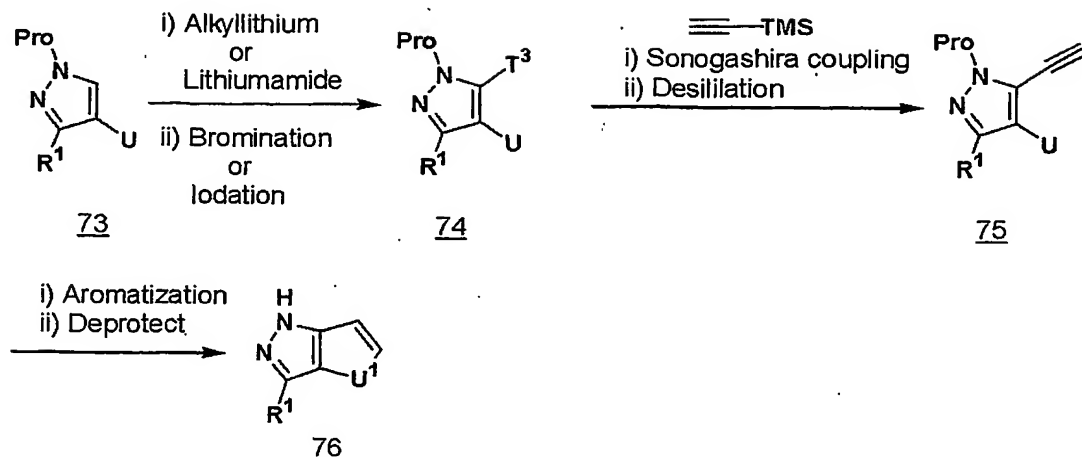
Vilsmeier反応はオキシ塩化リンとホルムアミドによるメチレンイミニウム化合物で達成されるが、ホルムアミドとしてはN, N-ジメチルホルムアミドが好ましい。オキシ塩化リンの使用量としては、原料に対して1ないし2当量、N, N-ジメチルホルムアミドの使用量としては、原料に対して1ないし溶媒量である。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、無溶媒あるいはホルムアミドとして用いたN, N-ジメチルホルムアミドが好ましい。反応温度は、通常は0℃ないし溶媒の還流温度である。

芳香環化の手法としては文献既知の手法を用いることができる。ヘテロ原子の種類によって異なるが、例えばフラン環の場合は三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体などのルイス酸（例えばSynth. Commun. 1999, 29, 729-747.）、トリフルオロ酢酸やp-トルエンスルホン酸といったプロトン酸（例えばJ. Org. Chem. 1998, 63, 2909-2917.）等を用いることができる。チオフェン環の場合はLawesson試薬によって水酸基をチオール基に変換する方法（例えばJ. Org. Chem. 1998, 63, 2909-2917.）、水酸基を臭素化した後、閉環する方法（例えばJ. Heterocycle. Chem.

1998, 35, 71-75.）等を用いることができる。水酸基の臭素化は三臭化リン、48%臭化水素酸等で行なうことができる。ピロール環の場合は水酸基をアルデヒドに酸化し、ジアルデヒドとしてから閉環する方法（例えばTetrahedron, 1979, 35, 1433.）、ホルミル基を還元して得られるジオールをジ臭素化体として閉環する方法（例えばSynthesis, 1975, 252.）等を用いることができる。水酸基のアルデヒドへの酸化は二酸化マンガン等で行なうことができる。ホルミル基のアルコールへの還元は水素化ホウ素ナトリウム等で、ジオールのジ臭素化は三臭化リン、48%臭化水素酸等で行なうことができる。

ピラゾール1位の保護、脱保護は、製造方法1に準じた方法で達成される。

【0092】

製造方法 30【化 49】

化合物 76 は公知の方法 (U = 水酸基: 例えば J. Chem. Soc., Perkin Trans., 1985, 81.、U = アミノ基: 例えば J. Am. Chem. Soc. 1950, 72, 2978.) により容易に合成できる化合物 73 を原料とすることにより製造できる。即ち、化合物 73 のピラゾール 5 (または 3) 位を、アルキルリチウムまたはリチウムアミド等で金属アリールとし、ヨウ素化あるいは臭素化して化合物 74 とし、トリメチルシリルアセチレンを Sonogashira カップリングさせた後、脱トリメチルシリル化を行い、得た化合物 75 を芳香環化させた後、脱保護をすることで製造できる。U がチオール基の場合には、例えば公知の方法 (Org. Synth. 1955, III, 809.) 等を用いて、アミノ基を亜硝酸ナトリウム等でジアゾニウム化した後、ジチオ炭酸 O-エチルカリウム等で処理することにより製造できる。または、例えば公知の方法 (J. Heterocycle Chem. 1991, 28, 41.) 等を利用し、N-ヨードコハク酸イミド、N-ブロモコハク酸イミド等でピラゾールの 4 位をハロゲン化した後、チオール基を導入することでも製造できる。

化合物 73 の金属アリールへの変換およびそれに続くヨウ素化あるいは臭素化は製造方法 1 に準じ、化合物 74 から化合物 75 への変換、即ち、Sonogashira カップリングおよびそれに続く脱トリメチルシリル化の工程は、製造方法 28 に準ずる。また、ピラゾール 1 位の保護、脱保護は、製造方法 1 に準じた

方法で達成される。

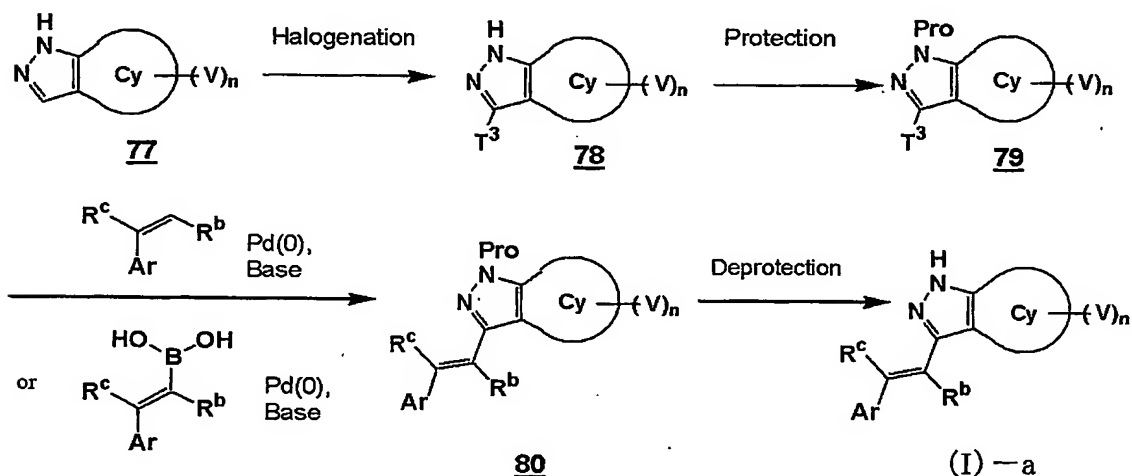
【0093】

以下の製造方法31から製造方法38に例示される一般的合成法は、前記一般式(I)中 R^1 が式 $-(CO)_h-(NR^a)_j-(CR^b=CR^c)_k-Ar$ と同意義である。例示する製造方法は、 R^1 部分の変換を中心に詳述したものであって、例示する製造方法のみに限定されるものではない。したがって、例えば任意の反応経路においてVの導入や変換を行う工程が適当に存在していてもよく、ピラゾール環が任意の製造工程において保護されていても、工程になんら支障はない。

【0094】

製造方法31

【化50】



前記一般式(I)中、($h=j=0, k=1$)で表される化合物(I)-aは、化合物77の3位をハロゲン化、1位を保護し79とした後、H e c k反応あるいはS u z u k i反応で化合物80とし、脱保護することで製造することができる。

化合物77の3位のハロゲン化を製造方法3に準じた方法で行い、化合物78を得ることができる。化合物78におけるピラゾール1位の保護基としては、特に限定されないが、t e r t-ブトキシカルボニル基、トリチル基等が好ましく、製造方法3に準じ化合物79へと導くことができる。

化合物79に対して、製造方法3に準じた手法でH e c k反応またはS u z u

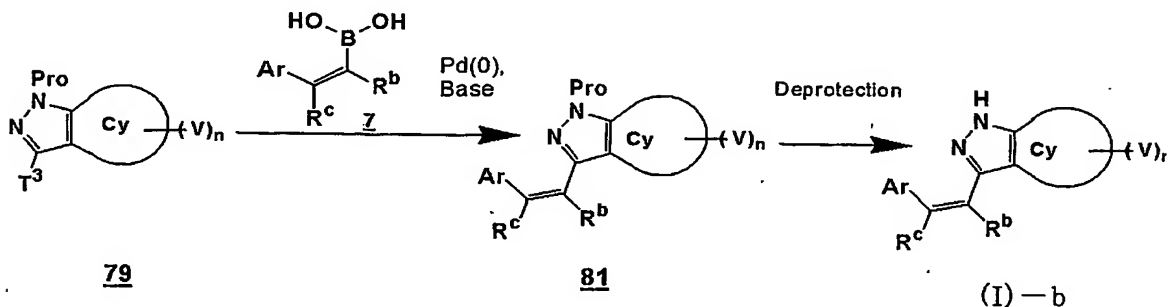
k i カップリングを行うことにより化合物 80 を製造することができる。

化合物 80 の脱保護は、製造方法 3 に準じ、酸で処理することにより容易に化合物 (I) - a を製造することができる。

【0095】

製造方法 3 2

【化 5 1】

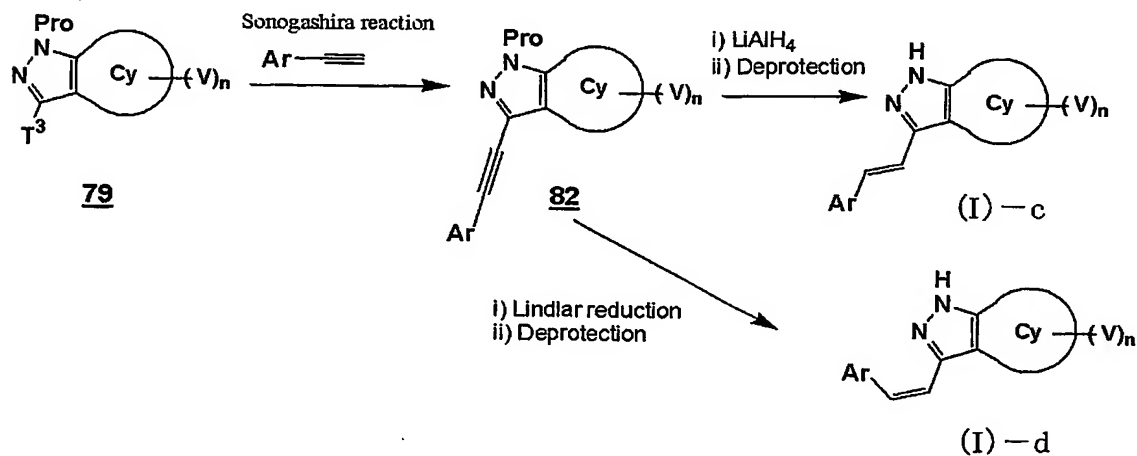


Ar とピラゾールとの位置関係が (I) - a とは異なる、cis である化合物 (I) - b は、製造方法 3 1 で使用したボロン酸とは異なる位置異性体に対応するボロン酸を用いることにより製造できる。化合物 79 を出発原料として化合物 81 を経て、製造方法 3 1 と同様に (I) - b を製造できる。

【0096】

製造方法 3 3

【化 5 2】



前記一般式 (I) 中、(h = j = 0, k = 1, R^b = R^c = H) で表される (I) - c および d は、化合物 79 を Sonogashira 反応でアルキニル化合

物 82 とした後、オレフィンに還元することで製造できる。

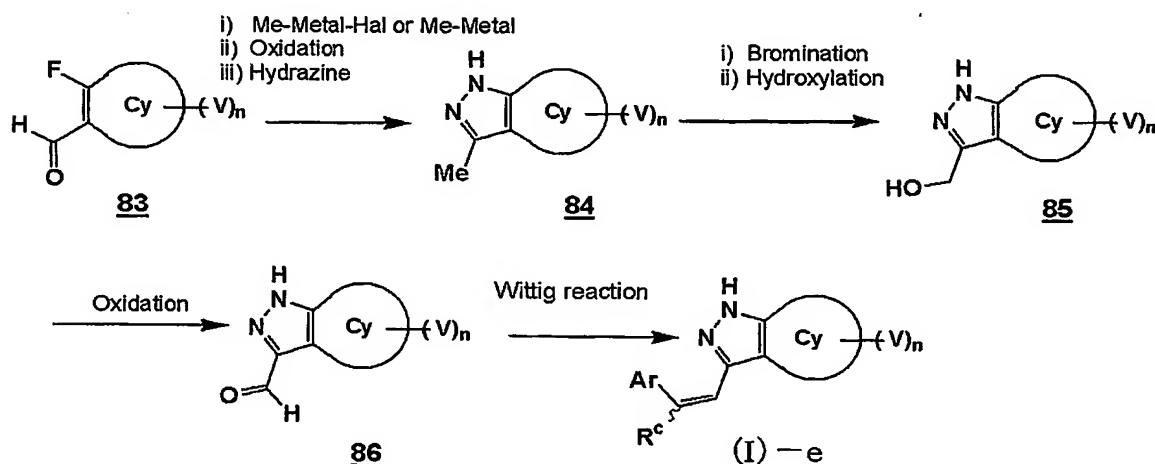
Sonogashira 反応に用いられるアセチレン誘導体は、市販のアリールハライドをトリメチルシリルアセチレンと Sonogashira 反応を行い、トリメチルシリル基を酸で除去することで容易に調製される。製造方法 28 に準じた方法で、化合物 79 から化合物 82 を製造することができる。

アルキン体 82 からオレフィンへの還元は、還元剤を種々選択することにより、位置異性体の生成比を制御することができる。製造方法 33 に例示した如く、化合物 82 に対して、水素化アルミニウムリチウム、リンドラ触媒等を用い、異なった条件で還元することにより、主成績体としてトランス (I) - c、シス (I) - d オレフィンをそれぞれの条件から得ることができる。製造方法 3 に従い脱保護することにより (I) - c、(I) - d が得られる。

【0097】

製造方法 34

【化 53】



前記一般式 (I) 中 ($h = j = 0$, $k = 1$, $R^b = H$) で表される (I) - e は、アルデヒド 83 をピラゾール 84 へと変換した後、3 位のメチル基をメチルアルコール、さらにホルミル基を導入した後、Wittig 反応を行うことで製造できる。

アルデヒド 83 のピラゾール 84 への変換は、例えばアルデヒド 83 にメチルリチウムあるいはメチルマグネシウムブロミド等のメチル金属を反応させた後、得られたアルコールを製造方法 1 に準じ酸化し、ヒドラジンを作用することにより

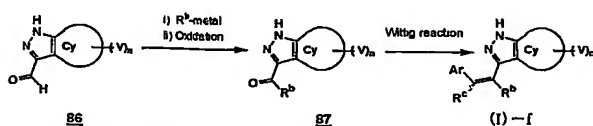
達成される。化合物 84 から化合物 85 への変換は、例えばハロゲンを導入した後、塩基で処理し加水分解することで達成される。ハロゲンの導入は製造方法 3 と同様に行うことができ、必要に応じてピラゾールを保護してもよい。アルコール 85 への変換は、化合物 84 に対して例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等で直接変換することもできるが、一旦酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等を反応させてアセテートへ変換した後、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等でアセテートを加水分解することでも得られる。その他、化合物 84 のピラゾール 3 位のメチル基を適当な酸化剤で酸化することにより、化合物 86 を製造することも可能である。

アルコール化合物 85 からアルデヒド 86 への酸化は、製造方法 1 に準じて行うことができる。化合物 86 の W i t t i g 反応は、化合物 86 をホスホニウムイリドと作用させ達成される。ホスホニウムイリドは、例えば市販のアラルキルハライド等をエーテル系溶媒中トリフェニルホスフィンと反応させホスホニウム塩とした後、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、金属アルコキシド等の塩基で処理することによって容易に合成できる。化合物 86 の W i t t i g 反応の反応溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒や、ベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒、メタノール等のアルコール類の他、N, N-ジメチルホルムアミド等があげられる。塩基の使用量は原料に対し通常 1 ないし 3 当量である。反応温度は、0℃ないし溶媒の還流温度である。

【0098】

製造方法 35

【化 54】

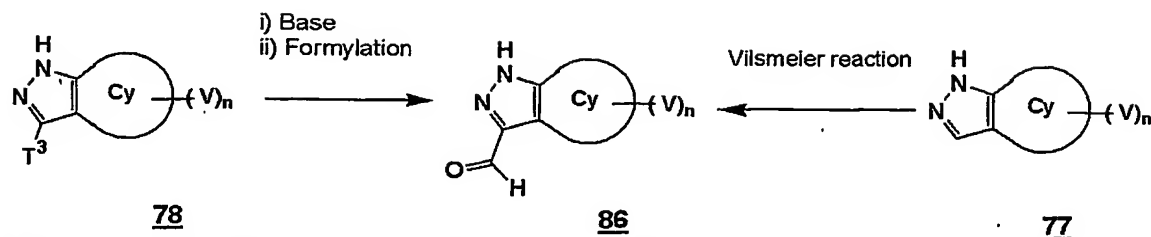


前記一般式 (I) 中 ($h = j = 0$, $k = 1$) で表される化合物 (I) - f は、アルデヒド 86 に例えばアルキルリチウム、アリールリチウム等の金属試薬を反応させアルコールに変換した後、製造方法 1 に準じて酸化することによりケトン 87 とした後、製造方法 34 と同様に W i t t i g 反応に付すことで得られる。

【0099】

製造方法 36

【化55】



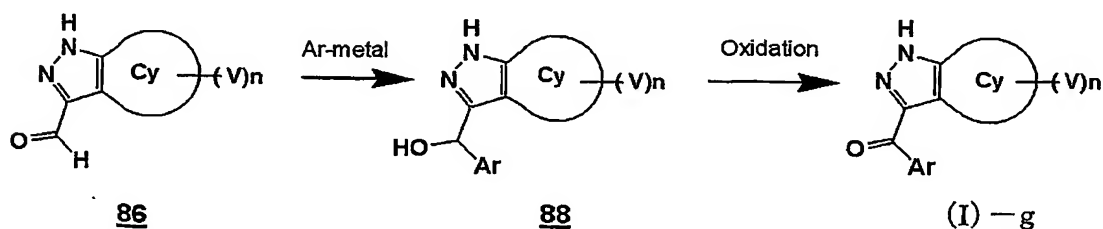
製造方法 34 や製造方法 35 等の合成原料である化合物 86 は、例えば、ハロゲン化合物 78 の 1 位を *n*-ブチルリチウムあるいはフェニルリチウムでリチオ化した後、3 位ハロゲンを *sec*-ブチルリチウムあるいは *tert*-ブチルリチウムでリチオ化した後、*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N*-ホルミルピペリジン、メチルフェニルホルムアミド等と反応させることでも製造できる。*n*-ブチルリチウムあるいはフェニルリチウムの量は、原料に対して 1 ないし 2 当量である。*sec*-ブチルリチウムあるいは *tert*-ブチルリチウムの量は、原料に対して 1 ないし 2 当量である。*N,N*-ジメチルホルムアミド等のホルミル化剤の量は、原料に対して 1 ないし 5 当量である。反応溶媒はジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒が好ましい。反応温度は -78°C ないし室温である。必要に応じてピラゾールを保護して、製造方法 1 と同様な手法をとることもできる。この場合の塩基の使用量は、理論量ないし 2 当量である。

また、ホルミル化合物 86 は、化合物 77 を製造方法 29 と同様に、Vilsmeier 反応に付すことでも製造できる。

【0100】

製造方法 37

【化56】



前記一般式 (I) 中 ($h=1$, $j=k=0$) で表される化合物 (I)-g は、製

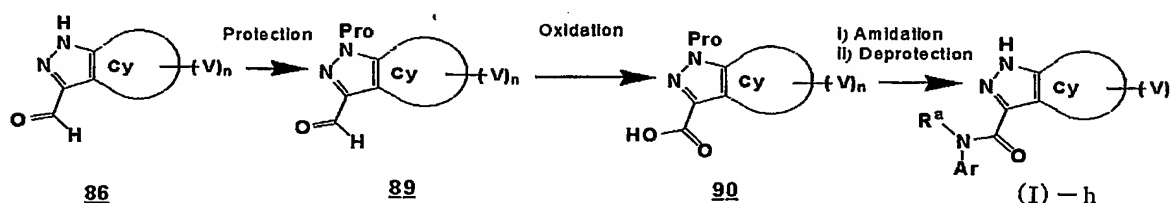
造方法 1 に準じ化合物 86 と金属アリールまたは金属ハロゲノアリールを反応させてアルコール 88 とし、同様に製造方法 1 に準じてアルコールをケトンへ酸化することで製造できる。

なお、化合物 (I) - g は、化合物 86 の 1 位へ適当な保護基を導入して、上記の製造方法を実施することもできる。

【0101】

製造方法 38

【化 57】



前記一般式 (I) 中 ($h = j = 1$, $k = 0$) で表される化合物 (I) - h は、化合物 86 の 1 位を保護した後、ホルミル基を酸化してカルボン酸 90 とした後、順次アミド化、脱保護をすることで製造できる。化合物 89 の 1 位への保護の導入は、製造方法 1 に準じて行うことができる。化合物 89 のカルボン酸 90 への酸化剤としては、例えばジョーンズ試薬、ピリジニウムジクロメート、亜塩素酸ナトリウムがあげられる。溶媒としては、反応に関与しないあらゆる溶媒を用いることができ、例えばジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、その他酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が上げられる。反応温度は 0℃ ないし溶媒の還流温度である。

カルボン酸 90 のアミド化は、後述の製造方法 41 に従い達成することができる。また、カルボン酸 90 のアミド化は、カルボン酸 90 を例えば塩化チオニル、塩化オキザリル等を用いて酸クロリドとした後、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の塩基存在下に、アミンと Schotten-Baumann 反応に付すことでも行える。

1 位保護基の脱保護を、製造方法 1 に準じて行ない、(I) - h が製造できる。

【0102】

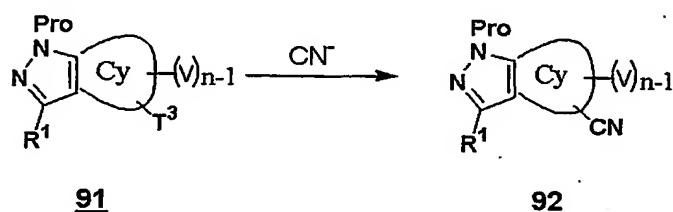
以下の製造方法は、一般式 (I) (II) (III) で表される縮合ピラゾール

環を形成した後の代表的な官能基変換について具体的に述べる。なお、以下に示す製造方法は、縮合ピラゾール環を形成した後に限定して適用されるものではなく、ピラゾール環を形成する前の製造工程で実施してもよく、また予め適当な官能基を有する市販の原料や中間体等を用いてもよい。導入される置換基の多様性は、製造方法に例示される方法のみに限定されるものではない。

【0103】

製造方法 39

【化58】

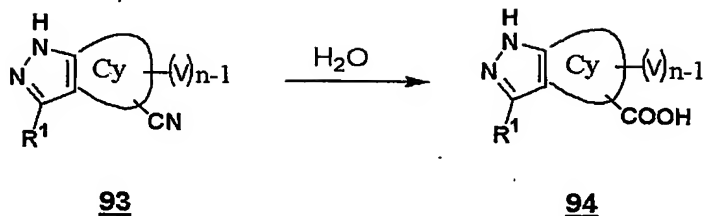


一般にハロゲン化アリアルは、シアノ化剤によって容易にシアノ基に置換することができる。ハロゲン原子 T^3 としては塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を示すが、臭素またはヨウ素原子が望ましい。また、ハロゲン原子の置換位置が芳香環を形成する窒素原子のオルト位またはパラ位に相当する場合においては、ハロゲンは塩素原子であってもよい。また、ピラゾール環の保護基は、必要ない場合もあるが、通常保護基を有する方が好ましい。化合物 91 に対して作用するシアノ化剤としては、シアン化亜鉛、シアン化リチウム、シアン化ナトリウム、シアン化カリウムなどが挙げられ、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、パラジウムジアセテートなどの遷移金属触媒を用い、場合によってはヨウ化銅または、トリフェニルホスフィンや 1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンなどのホスフィンリガンドを触媒量加えて反応を促進することで達成される。用いる溶媒としては、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、プロピオンニトリル、アセトニトリル等が好ましい。反応温度は 80℃ から 150℃ の範囲が好ましい。また、シアン化銅と化合物 91 をジメチルホルムアミドや N-メチルピロリドンなどの溶媒中で 140℃ から 200℃ の範囲で反応させることによってニトリル 92 が製造できる。

【0104】

製造方法 40

【化59】

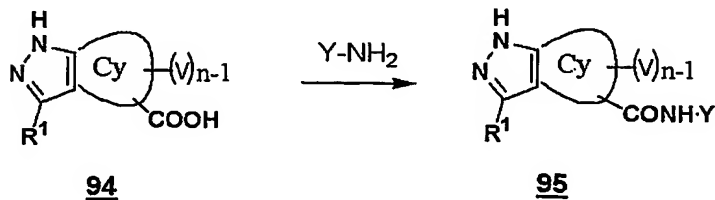


化合物 92 等の脱保護により容易に製造される化合物 93 のニトリルの加水分解は、酸またはアルカリを用いて達成される。酸としては塩酸、含水硫酸等があげられる。無溶媒でも反応できるが、溶媒を用いる場合は、例えばメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール系溶媒、その他酢酸等があげられる。反応温度は、通常室温ないし溶媒の還流温度である。アルカリとしては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等があげられる。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール系溶媒等が好ましい。反応温度は、通常室温ないし溶媒の還流温度である。この製造例中において、例えば *tert*-ブトキシカルボニル基、トリチル基等を保護基にもつ化合物 92 の加水分解条件では、一般的に脱保護され 94 が生成する。

【0105】

製造方法 41

【化60】



カルボン酸 94 のアミド化は、アミンおよび縮合剤を混合する事で達成される。縮合剤としては、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩等

があげられる。必要に応じて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシスクシンイミド等を添加する事ができる。溶媒としては、反応に関与しないあらゆる溶媒を用いることができ、例えばジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、エーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、その他酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、トルエン等が上げられる。反応温度は、通常0℃ないし溶媒の還流温度である。

【0106】

製造方法42

【化61】

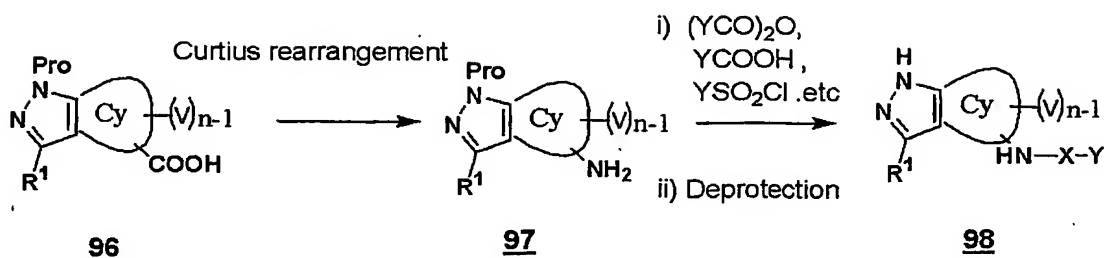


化合物94のカルボキシル基を、例えばCurtius転位などによりさらに別のアミノ基等の官能基に変換する場合は、製造方法42に示すように、必要に応じてピラゾール環に保護基を導入し、化合物96へ変換することが望ましい。これに該当する種々の保護基が可能であるが、好ましくはトリチル基等が挙げられる。塩基としてはあらゆる塩基が可能であるが、好ましくは水素化ナトリウム等が挙げられ、使用量は2ないし3当量である。使用する試薬は好ましくはトリチルクロリドが挙げられ、使用量は1ないし2当量である。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド等が好ましい。反応温度は、通常室温ないし溶媒の還流温度である。

【0107】

製造方法43

【化 6 2】



縮合ピラゾール環化合物 96 に導入したカルボキシル基は C u r t i u s 転位によりアミノ基へと変換することにより化合物 97 が得られる。化合物 96 の C u r t i u s 転位は、例えばジフェニルホスホリルアジドとトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のアミンを用いてイソシアネートとした後にアルコールと反応させるか、チオニルクロリド、オキザリルクロリド等で酸クロリドとし、リチウムアジド、ナトリウムアジド、カリウムアジド等を用いてイソシアネートとした後にアルコールと反応させることで達成される。用いるアルコールは、特に限定されるものではないが、ベンジルアルコールや t e r t -ブタノールなどが特に好ましい。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、トルエン、ベンゼン、テトラヒドロフラン、ジオキサン等が挙げられ、若しくは t e r t -ブタノール等のアルコールを溶媒量用いて行ってもよい。通常反応温度は室温から溶媒の還流温度である。カーバメートの脱保護は、例えば t e r t -ブトキシカルボニル基の脱保護は、酸で容易に達成される。酸としては塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸等が用いられる。必要に応じて、チオフェノール、トリ- i s o -プロピルシラン等のラジカルスカベンジャーを加えることができる。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、アニソール等があげられる。また、ベンジロキシカルボニル基の脱保護は、水素添加により容易に達成される。水素添加の試薬としては、特に限定されないが、例えばパラジウム-炭素、酸化白金、水酸化パラジウム-炭素等があげられる。水素の圧力は 1 ないし 5 気圧である。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒や、ジクロロメタン、クロロホ

ルム等のハロゲン化炭化水素類、その他酢酸エチル、アセトニトリル、トルエン、ジメチルホルムアミド等があげられる。反応温度は、通常室温ないし溶媒の還流温度である。

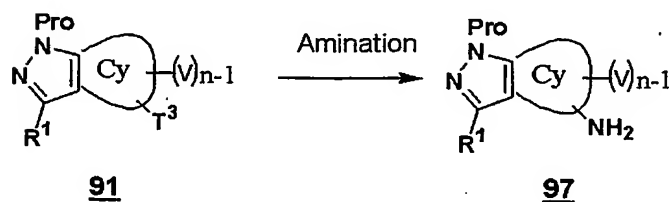
アミン 97 のアミド化は、カルボン酸および縮合剤を混合する事で達成される。縮合条件は、製造方法 41 に準じる。

化合物 97 が含窒素芳香族アミンに該当する場合、即ち例えば化合物 21 等のアミド化は、前述のような縮合剤を用いた方法でも達成できるが、塩基の存在下に酸クロリドまたは酸無水物を作用させる方法が好ましい。塩基としては特に限定はされないが、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等があげられる。溶媒としては、反応に関与しないあらゆる溶媒を用いることができ、例えばジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、エーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、その他酢酸エチル、トルエン等が上げられる。反応温度は、通常 -78°C ないし溶媒の還流温度である。また、含窒素芳香族アミンのアミド化としてトリフェニルホスフィンおよびプロモトリクロロメタンを用いた脱水縮合も可能である。

【0108】

製造方法 44

【化 63】



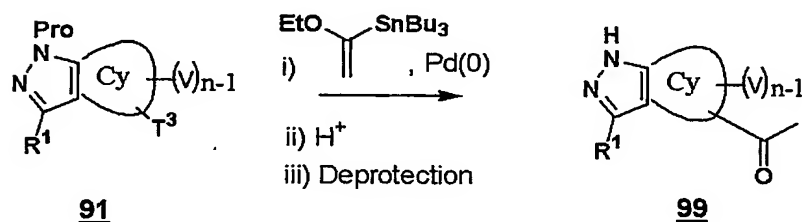
一般にアリールハライドは、パラジウム触媒を用いたカップリング反応でアミノ基に置換することができる。化合物 91 におけるハロゲン原子 T^3 としては塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を示すが、反応性の高い臭素またはヨウ素原子が望ましい。また、ハロゲン原子の置換位置が環を構成する窒素原子のオルト位またはパラ位である芳香環においては、 T^3 は塩素原子であってもよい。また、ピラゾール環の保護基は、必要ない場合もあるが、通常保護基を有する方が好ましい。

化合物 91 のアミノ化に用いるパラジウム触媒としては、例えばトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム、パラジウムジアセテート等が用いられ、ホスフィンリガンドとしては、2, 2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1, 1'-ナフチル、1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン、トリ（tert-ブチル）ホスフィン等が用いられ、塩基としては、ナトリウム tert-ブトキシド、カリウム tert-ブトキシド、炭酸セシウム等が用いられる。用いるアンモニア等価体としては、特に限定はされないが、ベンゾフェノンイミンが好ましい。得られたイミン体の加水分解に用いる酸は、特に限定はされないが、希塩酸、希硫酸等が用いられる。反応に用いる溶媒としては、反応に参与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、トルエン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等が用いられる。通常反応温度は、室温から 120℃である。これにより、アミン 97 を製造することができる。

【0109】

製造方法 45

【化 64】



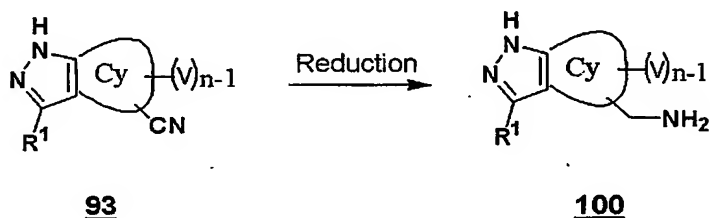
一般にハロゲン化アリールは、Pd(0)を用いたカップリングにより、容易に種々の官能基を導入することができる。例えば製造方法 45 に例示するように、カップリングによりアシル基を導入でき、対応するアシル化合物 99 が得られる。ハロゲン原子 T³ としては塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を示すが、臭素またはヨウ素原子が望ましい。また、ハロゲン原子の置換位置が環を構成する窒素原子のオルト位またはパラ位である芳香環においては、ハロゲン T³ は塩素原子であってもよい。また、ピラゾール環の保護基は、必要ない場合もあるが、通常保護基を有する方が好ましい。アセチル基を導入する方法としてトリブチル（1-エトキシビニル）スズを用いた Stillé カップリングが挙げられる。スズ試薬は、市販されているものを購入した。トリブチル（1-エトキシビニル）ス

ズの使用量としては、原料に対して1ないし3当量である。使用する触媒としては、特に限定されないが例えばテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）等が好ましい。触媒の使用量は、原料に対して約5%モルである。使用する溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に限定されないが、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジエチレングリコールジメチルエーテル、トルエン、キシレン等が好ましい。反応温度は、通常は室温ないし溶媒の還流温度である。中間体として得られるビニルエーテルは酸によって容易に加水分解されケトンへと導くことができる。このような酸としては、特に限定されないが、希塩酸等が望ましい。条件により、製造方法に例示したように、脱保護まで行うことができる。なお、ビニルエーテルに作用する酸の代わりに、N-ブロモスクシンイミドを作用させ、ブロモメチルケトン単位を導入することも可能である。

【0110】

製造方法46

【化65】



置換基Vに対する変換の一環として、例えば製造方法46に例示する如く、化合物93のシアノ基を還元しアラルキルアミン100へと変換することができる。保護基は特に必要としないが、保護基が導入された化合物に関しても同様に実施することができる。

シアノ基の還元剤としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウム等があげられる。必要に応じて、三塩化アルミニウム、三フッ化ホウ素、塩化コバルト、ラネーニッケル等の添加剤を加えることができる。反応溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒があ

げられる。反応温度は、 -78°C ないし溶媒の還流温度である。

【0111】

なお、本発明化合物の製造における原料化合物は、塩や水和物を形成していてもよく、反応を阻害しないものであれば特に限定されるものではない。また、本発明に係る化合物（I）がフリー体として得られる場合、前記の化合物（I）が形成していてもよい塩の状態に常法に従って変換することができる。また、本発明に係る化合物（I）について得られる種々の異性体（例えば幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体、等）は、通常分離手段、例えば再結晶、ジアステレオマー塩法、酵素分割法、種々のクロマトグラフィー（例えば薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー、等）を用いることにより精製し、単離することができる。

【0112】

本願明細書における「塩」とは、本発明にかかる化合物と塩を形成し、且つ薬理的に許容されるものであれば特に限定されないが、好ましくはハロゲン化水素酸塩（例えばフッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等）、無機酸塩（例えば硫酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、リン酸塩、炭酸塩、重炭酸塩等）有機カルボン酸塩（例えば酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩等）、有機スルホン酸塩（例えばメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩等）、アミノ酸塩（例えばアスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等）、四級アミン塩、アルカリ金属塩（例えばナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（マグネシウム塩、カルシウム塩等）等があげられ、当該「薬理的に許容できる塩」として、より好ましくは塩酸塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩、酢酸塩等である。

【0113】

本発明にかかる前記式（I）ないし（III）で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物は、慣用される方法により製剤化することが可能で、好ましい剤形としては錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、被覆錠剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤

、点耳剤、パップ剤、ローション剤等があげられる。製剤化には、通常用いられる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤や、および必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、pH調整剤、防腐剤、抗酸化剤などを使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化可能である。これらの成分としては例えば(1)大豆油、牛脂、合成グリセライド等の動植物油；(2)流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィン等の炭化水素；(3)ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピル等のエステル油；(4)セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール；(5)シリコン樹脂；(6)シリコン油；(7)ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー等の界面活性剤；(8)ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースなどの水溶性高分子；(9)エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール；(10)グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトールなどの多価アルコール；(11)グルコース、ショ糖などの糖；(12)無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウムなどの無機粉体；(13)精製水などがあげられる。

1)賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素等；2)結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマー、メグルミン、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン等；3)崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース・カルシウム等；4)滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タ

ルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油、等；5)着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものであれば、いかなるものでもよく；6)矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜腦、桂皮末等；7)抗酸化剤としては、アスコルビン酸、 α -トコフェロール、等、医薬品に添加することが許可されているものがそれぞれ用いられる。

【0114】

1)経口製剤は、本発明にかかる化合物またはその塩に賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等とする。2)錠剤・顆粒剤の場合には、糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差支えない。3)シロップ剤、注射用製剤、点眼剤、等の液剤の場合は、pH調整剤、溶解剤、等張化剤、等と、必要に応じて溶解補助剤、安定化剤、緩衝剤、懸濁化剤、抗酸化剤、等を加えて、常法により製剤化する。該液剤の場合、凍結乾燥物とすることも可能で、また、注射剤は静脈、皮下、筋肉内に投与することができる。懸濁化剤における好適な例としては、メチルセルロース、ポリソルベート80、ヒドロキシエチルセルロース、アラビアゴム、トラガント末、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、等；溶解補助剤における好適な例としては、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート80、ニコチン酸アミド、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート等；安定化剤における好適な例としては、亜硫酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム、エーテル等；保存剤における好適な例としては、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、ソルビン酸、フェノール、クレゾール、クロロクレゾール等があげられる。また、4)外用剤の場合は、特に製法が限定されず、常法により製造することができる。使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、化粧品等に通常使用される各種原料を用いることが可能で、例えば動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、高級アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水などの原料が挙げられ、必要に応じて、pH調整剤、抗酸化剤、キレート剤、防腐防黴剤、着色料、香料などを添加す

ることができる。さらに、必要に応じて分化誘導作用を有する成分、血流促進剤、殺菌剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ酸、保湿剤、角質溶解剤、等の成分を配合することもできる。

【0115】

本発明にかかる医薬の投与量は、症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態・塩の種類、薬剤に対する感受性差、疾患の具体的な種類、等に応じて異なるが、通常、成人の場合は1日あたり経口投与で約30 μ gないし1000mg、好ましくは100 μ gないし500mg、さらに好ましくは100 μ gないし100mgを、注射投与で約1ないし3000 μ g/kg、好ましくは3ないし1000 μ g/kgを、それぞれ1回または数回に分けて投与する。

【発明の実施の形態】

【0116】

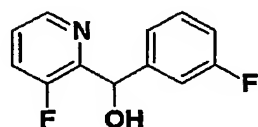
[実施例]

以下に示す製造例、実施例および試験例は例示的なものであって、本発明にかかる化合物は如何なる場合も以下の具体例に制限されるものではない。当業者は、以下に示す実施例のみならず本願明細書にかかる特許請求の範囲内において様々な変更を加えて本発明を最大限に実施することができ、かかる変更は本願明細書にかかる特許請求の範囲に含まれるものである。

【0117】 製造例1-a

(3-フルオロフェニル) - (3-フルオロピリジン-2-イル) - メタノール

【化66】



窒素雰囲気下、ジアザビシクロ[2.2.0]オクタン9.75gの乾燥ジエチルエーテル150ml溶液を-40℃に冷却し、1.56M n-ブチルリチウムのヘキサン溶液56mlを加え、-20℃で1時間攪拌した。-60℃に冷却し、3-フルオロピリジン6.9mlを滴下し、-60℃で1時間攪拌した後、3-フルオロベンズアルデヒド9.2mlを滴下した。1時間攪拌後、塩化ア

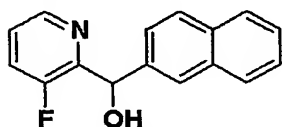
ンモニウム水溶液、酢酸エチルを順次加え、室温に戻した。有機層を抽出し、水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝１：４）で精製分離し、標記化合物 12.6 g を無色針状結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.26 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 5.98 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 6.95 (1H, dt, $J = 2.4, 8.4$ Hz), 7.10 (1H, bd, $J = 9.8$ Hz), 7.20 (1H, bd, $J = 8.4$ Hz), 7.29 (1H, dt, $J = 5.5, 8.4$ Hz), 7.30 (1H, dd, $J = 4.9, 8.8$ Hz), 8.39 (1H, dt, $J = 1.2, 8.8$ Hz), 8.42 (1H, d, $J = 1.2, 4.9$ Hz).

【0118】製造例 2-b

(3-フルオロピリジン-2-イル)-ナフタレン-2-イル-メタノール

【化67】



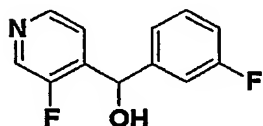
製造例 1-a と同様な方法で、3-フルオロピリジン 5.2 ml、2-ナフトアルデヒド 10.2 g を原料として標記化合物 3.8 g を淡黄色針状結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.34 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 6.17 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.29 (1H, dd, $J = 4.9, 8.6$ Hz), 7.36 (1H, dt, $J = 1.0, 8.6$ Hz), 7.42-7.50 (3H, m), 7.77-7.84 (1H, m), 7.79 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.83 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.88 (1H, s), 8.45 (1H, dt, $J = 1.0, 4.9$ Hz).

【0119】製造例 3-c

(3-フルオロフェニル)-(3-フルオロピリジン-4-イル)-メタノール

【化68】



窒素雰囲気下、ジイソプロピルアミン 6.1 ml の乾燥テトラヒドロフラン 1

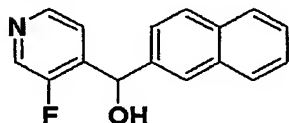
0.0 ml 溶液を -70°C に冷却し、1.56 M *n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 2.8 ml を加え、 0°C で 15 分間攪拌した。 -70°C に冷却後、3-フルオロピリジン 3.4 ml を滴下し、同温で 4 時間攪拌した後、3-フルオロベンズアルデヒド 4.8 ml を滴下した。1 時間攪拌後、塩化アンモニウム水溶液、酢酸エチルを順次加え、室温に戻した。有機層を抽出し、水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られる残渣を、ジイソプロピルエーテルで再結晶化させることにより、標記化合物 7.1 g を無色立方晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.70-3.10 (1H, bs), 6.13 (1H, s), 7.00 (1H, ddd, $J = 0.9, 1.7, 8.3$ Hz), 7.13 (1H, dt, $J = 1.7, 9.2$ Hz), 7.18 (1H, dt, $J = 0.9, 8.3$ Hz), 7.32 (1H, dt, $J = 5.8, 8.3$ Hz), 7.57 (1H, t, $J = 5.5$ Hz), 8.37 (1H, d, $J = 1.4$ Hz), 8.43 (1H, d, $J = 5.5$ Hz).

【0120】製造例 4-d.

(3-フルオロピリジン-4-イル) -ナフタレン-2-イル-メタノール

【化69】



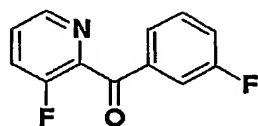
製造例と同様な方法で、3-フルオロピリジン 5.2 ml、2-ナフトアルデヒド 10.2 g を原料として標記化合物 17.0 g を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.89 (1H, s), 6.27 (1H, s), 7.44-7.51 (3H, m), 7.64 (1H, t, $J = 5.7$ Hz), 7.80-7.85 (3H, m), 7.87 (1H, bs), 8.35 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.42 (1H, dt, $J = 1.0, 4.9$ Hz).

【0121】製造例 5-a

(3-フルオロフェニル) - (3-フルオロピリジン-2-イル) -メタノン

【化70】



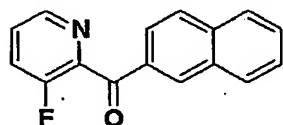
製造例 1-a で得た (3-フルオロフェニル) - (3-フルオロピリジン-2-イル) - メタノール 12.6 g のジクロロメタン 30 ml、トルエン 30 ml の混合溶液に活性化二酸化マンガン 10.0 g を加え、8 時間加熱還流した。反応終了後、二酸化マンガンを手漉去した後、溶媒を減圧下留去し、標記化合物 12.1 g を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32 (1H, ddt, $J = 1.4, 2.8, 7.9$ Hz), 7.47 (1H, dt, $J = 5.3, 7.9$ Hz), 7.54 (1H, dd, $J = 4.5, 9.0$ Hz), 7.61 (1H, dt, $J = 1.4, 9.0$ Hz), 7.66 (1H, ddd, $J = 1.4, 2.8, 9.2$ Hz), 7.72 (1H, dt, $J = 1.4, 7.9$ Hz), 8.54 (1H, dt, $J = 1.4, 4.5$ Hz).

【0122】 製造例 6-b

(3-フルオロピリジン-2-イル) - ナフタレン-2-イル - メタノン

【化 7 1】



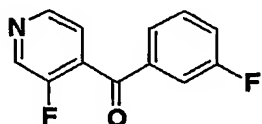
(3-フルオロピリジン-2-イル) - ナフタレン-2-イル - メタノール 3.8 g を製造例 5-a に従い、標記化合物 3.4 g を無色針状結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (1H, dt, $J = 1.3, 7.4$ Hz), 7.55 (1H, d, $J = 4.6, 8.8$ Hz), 7.62 (1H, dt, $J = 1.3, 8.8$ Hz), 7.64 (1H, dt, $J = 1.3, 7.4$ Hz), 7.90 (1H, bd, $J = 7.4$ Hz), 7.91 (1H, bd, $J = 7.4$ Hz), 7.94 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.07 (1H, dd, $J = 1.5, 8.6$ Hz), 8.36 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 8.58 (1H, dt, $J = 1.3, 4.6$ Hz).

【0123】 製造例 7-c

(3-フルオロフェニル) - (3-フルオロピリジン-4-イル) - メタノン

【化 7 2】



(3-フルオロフェニル) - (3-フルオロピリジン-4-イル) - メタノール

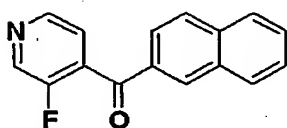
3. 5 g を製造例 5-a に従い、標記化合物 3. 5 g を無色針状結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (1H, bt, $J = 7.8$ Hz), 7.43 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 7.50 (1H, dt, $J = 5.4, 7.8$ Hz), 7.54-7.60 (2H, m), 8.62 (1H, d, $J = 1.1, 4.8$ Hz), 8.66 (1H, d, $J = 1.1$ Hz).

【0124】製造例 8-d

(3-フルオロピリジン-4-イル) -ナフタレン-2-イル-メタノン

【化73】



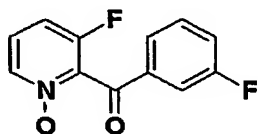
(3-フルオロピリジン-4-イル) -ナフタレン-2-イル-メタノール 17. 0 g を製造例 5-a に従い、標記化合物 15. 1 g を無色針状結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.49 (1H, dd, $J = 4.6, 5.5$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 1.3, 7.4$ Hz), 7.66 (1H, dt, $J = 1.3, 7.4$ Hz), 7.93 (2H, bd, $J = 7.4$ Hz), 7.97 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 8.01 (1H, dd, $J = 1.5, 8.9$ Hz), 8.22 (1H, bd, $J = 1.5$ Hz), 8.64 (1H, dd, $J = 1.3, 4.6$ Hz), 8.68 (1H, d, $J = 1.3$ Hz).

【0125】製造例 9-a

(3-フルオロ-1-オキシピリジン-2-イル) - (3-フルオロフェニル)
-メタノン

【化74】



製造例 5-a で得られた (3-フルオロフェニル) - (3-フルオロピリジン-2-イル) -メタノン 3. 0 g をクロロホルム 30 ml に溶解し、氷冷下で 3-クロロ過安息香酸 3. 6 g を加え、反応液を 6 時間加熱還流した。反応終了後、

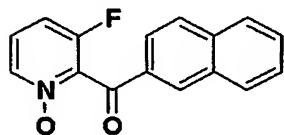
炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られる残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝19：1）で精製分離し、標記化合物 2. 1 g を無色針状結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.21 (1H, ddd, $J = 0.7, 6.7, 8.9$ Hz), 7.35 (1H, ddt, $J = 1.2, 2.6, 8.0$ Hz), 7.40 (1H, dt, $J = 6.7, 8.9$ Hz), 7.49 (1H, dt, $J = 5.4, 8.0$ Hz), 7.58 (1H, ddd, $J = 1.2, 2.6, 8.9$ Hz), 7.62 (1H, dt, $J = 1.2, 8.0$ Hz), 8.14 (1H, dt, $J = 0.7, 6.7$ Hz).

【0126】製造例 10-b

(3-フルオロ-1-オキシピリジン-2-イル)-ナフタレン-2-イル-メタノン

【化75】



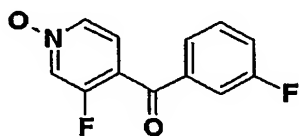
(3-フルオロピリジン-2-イル)-ナフタレン-2-イル-メタノン 1. 5 g を製造例 9-a に従い、標記化合物 0. 8 g を無色針状結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.24 (1H, ddd, $J = 0.8, 6.5, 8.8$ Hz), 7.41 (1H, dt, $J = 6.5, 8.8$ Hz), 7.55 (1H, dt, $J = 1.4, 7.4$ Hz), 7.63 (1H, dt, $J = 1.4, 7.4$ Hz), 7.89 (1H, bd, $J = 7.4$ Hz), 7.91 (1H, bd, $J = 7.4$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.01 (1H, dd, $J = 1.5, 8.8$ Hz), 8.18 (1H, dt, $J = 0.8, 6.5$ Hz), 8.27 (1H, d, $J = 1.5$ Hz).

【0127】製造例 11-c

(3-フルオロ-1-オキシピリジン-4-イル)-(3-フルオロフェニル)-メタノン

【化76】



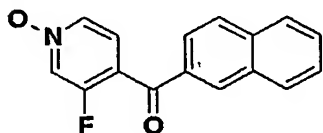
(3-フルオロフェニル) - (3-フルオロピリジン-4-イル) - メタノン 1
 . 8 g を製造例 9-a に従い、標記化合物 1. 65 g を無色針状結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (1H, ddt, $J = 1.2, 2.5, 8.1$ Hz), 7.48-7.59 (4H, m), 8.13 (1H, ddd, $J = 1.0, 1.5, 6.8$ Hz), 8.20 (1H, dt, $J = 1.5, 5.3$ Hz).

【0128】 製造例 12-d

(3-フルオロ-1-オキシピリジン-4-イル) - ナフタレン-2-イル-メ
 タノン

【化77】



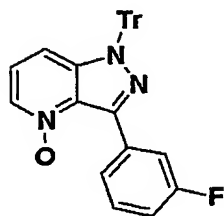
(3-フルオロピリジン-4-イル) - ナフタレン-2-イル-メタノン 1. 5 g を製造例 9-a に従い、標記化合物 1. 3 g を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.60 (1H, dd, $J = 6.8, 7.8$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 1.5, 7.5$ Hz), 7.68 (1H, dt, $J = 1.5, 7.5$ Hz), 7.93 (1H, bd, $J = 7.5$ Hz), 7.95 (1H, bd, $J = 7.5$ Hz), 7.97 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.98 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.17 (1H, ddd, $J = 0.6, 1.8, 6.8$ Hz), 8.25 (1H, dd, $J = 1.8, 5.0$ Hz), 8.26 (1H, s).

【0129】 製造例 13-a

3 - (3-フルオロフェニル) - 1 - トリチル-1H-ピラゾロ [4, 3-b
] ピリジン-4-オキシド

【化78】



製造例 9-a と同様な方法で 3 - (3-フルオロフェニル) - 1 - トリチル-1

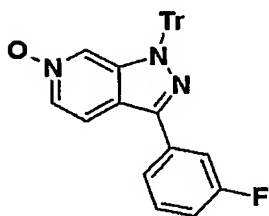
H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン 480 mg から、標記化合物 250 mg を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.36 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.09 (1H, dd, $J = 6.2, 8.8$ Hz), 7.17-7.24 (6H, m), 7.29-7.39 (10H, m), 7.42 (1H, dt, $J = 6.2, 8.2$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.91 (1H, bd, $J = 11.3$ Hz), 8.13 (1H, d, $J = 6.2$ Hz).

【0130】製造例 14-c

3-(3-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-オキシド

【化79】



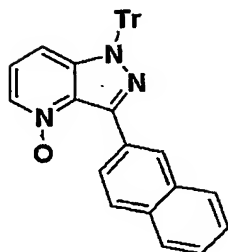
製造例 9-a と同様な方法で 3-(3-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン 300 mg から、標記化合物 285 mg を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.01 (1H, d, $J = 1.4$ Hz), 7.18-7.24 (6H, m), 7.28 (1H, dt, $J = 2.5, 8.0$ Hz), 7.33-7.42 (9H, m), 7.55 (1H, dt, $J = 6.0, 8.0$ Hz), 7.61 (1H, ddd, $J = 1.4, 2.5, 10.1$ Hz), 7.72 (1H, dt, $J = 1.4, 8.0$ Hz), 7.91 (1H, dd, $J = 1.4, 7.1$ Hz), 8.14 (1H, d, $J = 7.1$ Hz).

【0131】製造例 15-b

3-ナフタレン-2-イル-1-トリチル-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-4-オキシド

【化 80】



製造例 9-a と同様な方法で 3-ナフタレン-2-イル-1-トリチル-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン 800 mg から、標記化合物 500 mg を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ 6.36 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.10 (1H, dd, $J = 5.8, 8.6$ Hz), 7.24 (6H, bd, $J = 6.9$ Hz), 7.30-7.40 (9H, m), 7.50-7.55 (2H, m), 7.90 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.90-7.94 (2H, m), 7.99 (1H, dd, $J = 1.9, 8.6$ Hz), 8.13 (1H, d, $J = 5.8$ Hz), 8.60 (1H, d, $J = 1.9$ Hz).

【0132】 製造例 16-a

5-フルオロ-6-(3-フルオロベンゾイル)-ピリジン-2-カルボニトリ
ル

【化 81】

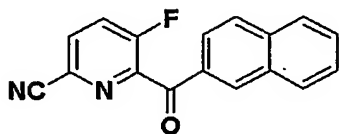


製造例 9-a で得られる (3-フルオロ-1-オキシピリジン-2-イル)-(3-フルオロフェニル)-メタノン 2.1 g のアセトニトリル溶液 20 ml にトリメチルシリルシアニド 6.0 ml、ジメチルカルバモイルクロリド 1.7 ml を加え、8 時間加熱還流した。反応終了後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られる残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1:9) で精製分離し、粗製の標記化合物 1.0 g を無色油状物として得た。

【0133】 製造例 17-b

5-フルオロ-6-(ナフタレン-2-カルボニル)-ピリジン-2-カルボニ
トリル

【化82】



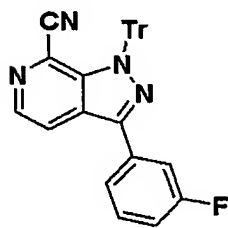
製造例 10-b で得られる (3-フルオロ-1-オキシピリジン-2-イル)-
ナフタレン-2-イル-メタノン 780 mg を製造例 16-a と同様に、粗製
の標記化合物 550 mg を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.49 (1H, dd, $J = 8.1, 9.5$ Hz), 7.52-7.57 (2H, m), 7.57 (1H, dd, $J = 2.0, 8.8$ Hz), 7.77 (1H, dd, $J = 3.3, 8.1$ Hz), 7.82-7.86 (1H, m), 7.85 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.89-7.93 (1H, m), 8.13 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

【0134】 製造例 18-c

3-(3-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]
ピリジン-7-カルボニトリル

【化83】



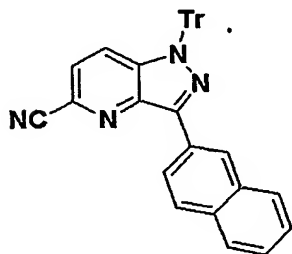
3-(3-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]
ピリジン-6-オキシド 200 mg を製造例 16-a に従い、標記化合物 1
50 mg を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.15-7.21 (6H, m), 7.28-7.39 (10H, m), 7.57 (1H, dt, $J = 6.4, 8.0$ Hz), 7.59 (1H, ddd, $J = 1.3, 2.5, 10.7$ Hz), 7.72 (1H, dt, $J = 1.3, 8.0$ Hz), 8.52 (1H, d, $J = 5.7$ Hz), 8.60 (1H, d, $J = 5.7$ Hz).

【0135】 製造例 19-b

3-ナフタレン-2-イル-1-トリチル-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-カルボニトリル

【化 8 4】



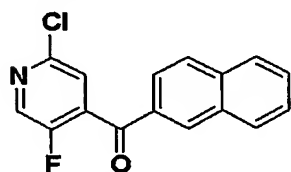
製造例 17-b と同様な方法で、3-ナフタレン-2-イル-1-トリチル-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-4-オキシド 480 mg から、標記化合物 380 mg を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) δ 6.89 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.23-7.28 (6H, m), 7.33-7.42 (9H, m), 7.54-7.59 (2H, m), 7.77 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.92-7.97 (1H, m), 8.02-8.07 (1H, m), 8.04 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.25 (1H, dd, $J = 1.8, 8.7$ Hz), 8.97 (1H, d, $J = 1.8$ Hz).

【0136】製造例 20-d

(2-クロロ-5-フルオロピリジン-4-イル)-ナフタレン-2-イル-メタノン

【化 8 5】



製造例 12-d で得られる (3-フルオロ-1-オキシピリジン-4-イル)-ナフタレン-2-イル-メタノン 1.4 g のオキシ塩化リン 10 ml 溶液を窒素雰囲気下 80℃ で 1.5 時間加熱した。反応液を室温に戻し、過剰なオキシ塩化リンを減圧下留去して得られる残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られる残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: n-ヘキサン = 19:1) で精製分離し、無色針状結晶として標記化合物

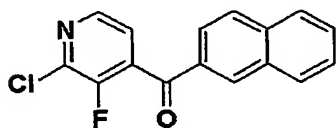
680 mg、無色針状結晶として下記製造例 21-d 記載の (2-クロロ-3-フルオロピリジン-4-イル) -ナフタレン-2-イル-メタノン 550 mg をそれぞれ得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (1H, d, $J = 4.6$ Hz), 7.60 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.68 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.93 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.98 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.99 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 8.21 (1H, bs), 8.45 (1H, s).

【0137】 製造例 21-d

(2-クロロ-3-フルオロピリジン-4-イル) -ナフタレン-2-イル-メ
タノン

【化 86】

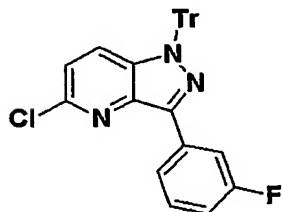


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (1H, t, $J = 4.6$ Hz), 7.60 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.68 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.93 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.98 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.99 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 8.21 (1H, bs), 8.41 (1H, d, $J = 4.6$ Hz).

【0138】 製造例 22-b

3-(3-フルオロフェニル)-5-クロロ-1-トリチル-1H-ピラゾロ
[4,3-b]ピリジン

【化 87】



製造例 20-d と同様な方法で、3-(3-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-4-オキシド 100 mg をトルエン中でオキシ塩化リンを作用し、下記の実施例 23-b 記載の 3-(3-フルオ

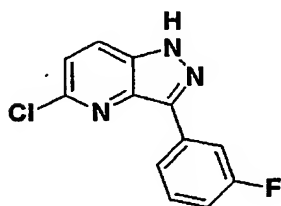
ロフェニル) - 5-クロロ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン 30 mg の無色粉末とともに、粗製の標記化合物 60 mg を無色粉末としてそれぞれ得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.54 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.03 (1H, dt, $J = 2.5, 8.1$ Hz), 7.17-7.23 (6H, m), 7.24-7.35 (9 H, m), 7.40 (1H, dt, $J = 6.0, 8.1$ Hz), 8.10 (1H, ddd, $J = 1.9, 2.5, 10.7$ Hz), 8.25 (1H, bd, $J = 8.1$ Hz).

【0139】 実施例 23-b

3-(3-フルオロフェニル)-5-クロロ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン

【化88】

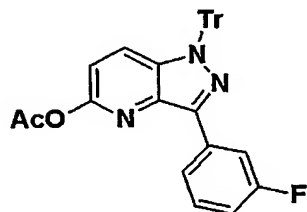


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.11 (1H, ddt, $J = 1.2, 2.8, 8.0$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.48 (1H, dt, $J = 6.0, 8.0$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.20 (1H, ddd, $J = 1.5, 2.8, 10.4$ Hz), 8.31 (1H, bd, $J = 8.0$ Hz), 10.20-10.40 (1H, bs).

【0140】 製造例 24-a

3-(3-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル アセテート

【化89】



製造例 13-a で得られる 3-(3-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-4-オキシド 50 mg を無水酢酸 2 ml に懸濁し、反応液を 80℃ で 15 分加熱した。反応液を室温に戻し、過剰な無

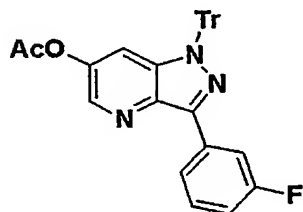
水酢酸を減圧下留去して得られる残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られる残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン＝3：17）で精製分離し、無色粉末として分離困難な標記化合物とともに下記製造例 25-a 記載の [3-（3-フルオロフェニル）-1-トリチル-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-6-イル] アセテートとの混合物を、生成比約 6：4、収量 62 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.38 (3H, s), 6.65 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 6.71 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.02 (1H, dt, $J = 2.7, 8.0$ Hz), 7.20-7.28 (6H, m), 7.28-7.34 (9H, m), 7.38 (1H, dt, $J = 5.8, 8.0$ Hz), 8.10 (1H, ddd, $J = 1.8, 2.7, 10.7$ Hz), 8.19 (1H, bd, $J = 8.0$ Hz).

【0141】製造例 25-a

[3-（3-フルオロフェニル）-1-トリチル-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-6-イル] アセテート

【化90】

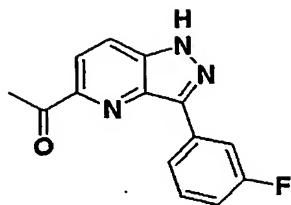


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.23 (3H, s), 6.38 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.03 (1H, dt, $J = 2.7, 8.0$ Hz), 7.20-7.28 (6H, m), 7.28-7.34 (9H, m), 7.40 (1H, dt, $J = 5.8, 8.0$ Hz), 8.14 (1H, ddd, $J = 1.8, 2.7, 10.7$ Hz), 8.26 (1H, bd, $J = 8.0$ Hz), 8.36 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

【0142】実施例 26-b

1-[3-（3-フルオロフェニル）-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン 5-イル] エタノン

【化 9 1】



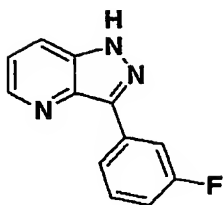
製造例 22-b で得られた粗製の 3-(3-フルオロフェニル)-5-クロロ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン 50 mg、トリブチル(1-エトキシビニル)錫 35 μ l を N,N-ジメチルホルムアミド 2 ml に溶解し、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 10 mg を加え、100℃で15分加熱した。反応終了後、反応液に水を加え酢酸ナトリウムで抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣を THF 10 ml-水 1 ml の混合溶媒に溶解し、5 N 塩酸 0.5 ml を加え 90℃で10分加熱した。反応終了後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸ナトリウムで抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をジクロロメタン 3 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 0.5 ml を加え室温で5分間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸ナトリウムで抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られる残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=3:7)で精製分離し、無色粉末として標記化合物 7 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.78 (3H, s), 7.27 (1H, dt, $J = 2.6, 7.9$ Hz), 7.61 (1H, dt, $J = 6.3, 7.9$ Hz), 8.04 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 8.20 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 8.33 (1H, ddd, $J = 1.3, 2.6, 10.4$ Hz), 8.40 (1H, bd, $J = 7.9$ Hz), 13.82-13.96 (1H, bs).

【0143】実施例 27-a

3-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

【化 9 2】



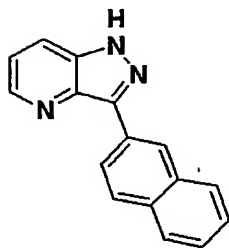
(3-フルオロフェニル) - (3-フルオロピリジン-2-イル) - メタノン 1.5 g をメタノール 5 ml に溶解し、ヒドラジン-水和物 1.0 ml を加え 80 °C で 4 時間加熱した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン=1：4）で精製分離し、標記化合物 240 mg を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ 7.21 (1H, dt, $J = 2.4, 8.0$ Hz), 7.44 (1H, dd, $J = 4.1, 8.6$ Hz), 7.55 (1H, dt, $J = 6.0, 8.0$ Hz), 8.07 (1H, dd, $J = 1.5, 8.6$ Hz), 8.30 (1H, dd, $J = 2.4, 10.9$ Hz), 8.35 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.64 (1H, dd, $J = 1.5, 4.1$ Hz), 13.47-13.53 (1H, bs).

【0144】実施例 28-b

3-ナフタレン-2-イル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

【化 9 3】



製造例 27-a と同様な方法で (3-フルオロピリジン-2-イル) - ナフタレン-2-イル-メタノン 1.2 g から、標記化合物 460 mg を無色針状結晶として得た。

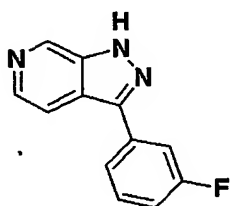
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ 7.44 (1H, dd, $J = 4.1, 8.8$ Hz), 7.53 (1H, t, $J = 8.5$ Hz), 7.55 (1H, t, $J = 8.5$ Hz), 7.84 (1H, bd, $J = 8.8$ Hz), 8.03 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.09 (1H, dd, $J = 0.6, 8.8$ Hz), 8.57 (1H, dd, J

= 1.8, 8.8 Hz), 8.69 (1H, dd, $J = 0.6, 4.1$ Hz), 9.17 (1H, d, $J = 1.8$ Hz)

【0145】実施例 29-c

3-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン

【化94】



(3-フルオロフェニル)-(3-フルオロピリジン-4-イル)-メタノン 2

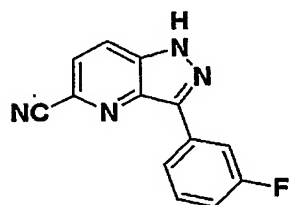
0 g を製造例 27-a に従い、標記化合物 490 mg を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ 7.26 (1H, dt, $J = 2.6, 8.2$ Hz), 7.58 (1H, dt, $J = 6.6, 8.2$ Hz), 7.78 (1H, dd, $J = 2.6, 10.4$ Hz), 7.89 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.10 (1H, dd, $J = 1.2, 5.9$ Hz), 8.31 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 9.10 (1H, d, $J = 1.2$ Hz).

【0146】実施例 30-a

3-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル

【化95】



粗製の 5-フルオロ-6-(3-フルオロベンゾイル)-ピリジン-2-カルボニトリル 1.0 g を製造例 27-a に従い、標記化合物 280 mg を淡黄色粉末として得た。

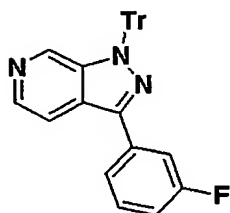
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ 7.28 (1H, dt, $J = 2.4, 8.0$ Hz), 7.61 (1H, dt, $J = 6.4, 8.0$ Hz), 7.98 (1H, dt, $J = 8.5$ Hz), 8.16 (1H, dd, $J = 2.4, 10.6$ Hz), 8.28 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.32 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 13.95-14.

20 (1H, bs).

【0147】製造例 31-c

3-(3-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]
ピリジン

【化96】



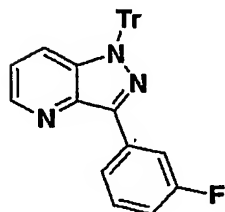
製造例 29-c で製造した 3-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン 2.43 g の N, N-ジメチルホルムアミド 10 ml 溶液に、氷冷下で 60% 水素化ナトリウム (油性) 80 mg を加え、30 分攪拌後、クロロトリフェニルメタン 500 mg を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣にジイソプロピルエーテルを加えてろ過し、表記化合物 560 mg を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.20-7.24 (6H, m), 7.26 (1H, dt, $J = 2.5, 8.1$ Hz), 7.30-7.40 (9H, m), 7.55 (1H, dt, $J = 6.4, 8.1$ Hz), 7.64 (1H, ddd, $J = 1.4, 2.5, 10.0$ Hz), 7.74 (1H, d, $J = 1.4$ Hz), 7.78 (1H, dt, $J = 1.4, 8.1$ Hz), 8.13 (1H, dd, $J = 1.4, 5.7$ Hz), 8.24 (1H, d, $J = 5.7$ Hz).

【0148】製造例 32-a

3-(3-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]
ピリジン

【化97】



製造例 27-a で製造した 3-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]

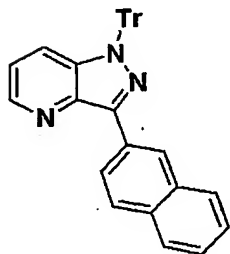
4, 3-b] ピリジン 220 mg を製造例 31-c に従い、表記化合物 460 mg を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.64 (1H, dd, $J = 1.8, 8.7$ Hz), 6.93 (1H, d, $J = 4.6, 8.7$ Hz), 7.02 (1H, dt, $J = 2.5, 8.0$ Hz), 7.21-7.26 (6H, m), 7.27-7.33 (9H, m), 7.40 (1H, dt, $J = 6.4, 8.0$ Hz), 8.19 (1H, dd, $J = 2.5, 10.3$ Hz), 8.31 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.57 (1H, dd, $J = 1.8, 4.6$ Hz).

【0149】製造例 33-b

3-ナフタレン-2-イル-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン

【化98】



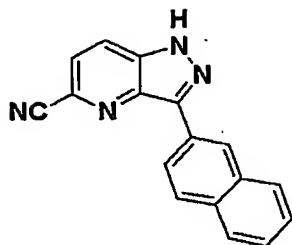
3-ナフタレン-2-イル-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン 440 mg を製造例 31-c に従い、標記化合物 800 mg を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.66 (1H, dd, $J = 1.1, 8.8$ Hz), 6.95 (1H, d, $J = 4.2, 8.8$ Hz), 7.25-7.34 (15H, m), 7.43-7.51 (2H, m), 7.83 (1H, dd, $J = 2.3, 7.9$ Hz), 7.88 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.00 (1H, dd, $J = 2.3, 7.9$ Hz), 8.42 (1H, dd, $J = 2.0, 8.5$ Hz), 8.62 (1H, dd, $J = 1.1, 4.2$ Hz), 9.18 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

【0150】実施例 34-b

3-ナフタレン-2-イル-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-5-カルボニトリル

【化99】



製造例 19-b で得られる 3-ナフタレン-2-イル-1-トリチル-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-カルボニトリル 360 mg のジクロロメタン溶液 10 ml に、室温でトリフルオロ酢酸 3 ml を加え 2 時間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗後硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 3 : 1) で精製分離し、標記化合物 180 mg を無色粉末として得た。

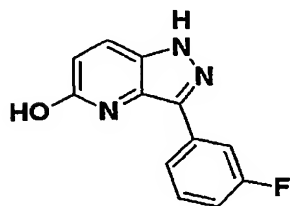
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ 7.53-7.60 (2H, m), 7.94-7.99 (1H, m), 8.00 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.05-8.10 (1H, m), 8.08 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.33 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.51 (1H, dd, $J = 1.3, 8.6$ Hz), 9.02 (1H, d, $J = 1.3$ Hz), 14.02-14.13 (1H, bs).

標記化合物は以下に示す別法による合成も実施した。製造例 17-b で得られる粗製の 5-フルオロ-6-(ナフタレン-2-カルボニル)-ピリジン-2-カルボニトリル 550 mg を出発原料として、製造例 27-a に準じた方法で標記化合物 3 mg を得た。

【0151】実施例 35-a

3-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-オール

【化100】



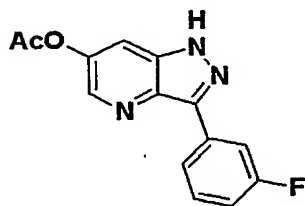
製造例 24-a で得られる [3-(3-フルオロフェニル)-1-トリチルー 1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル] アセテートと [3-(3-フルオロフェニル)-1-トリチルー 1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-6-イル] アセテートの混合物 62 mg を製造例 34-b に準じた方法で処理し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1 : 1 ~ 1 : 0) で精製分離し、無色粉末として高極性成分である標記化合物 10 mg を、下記実施例 36-a に記載の無色粉末として低極性成分である [3-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-6-イル] アセテート 10 mg とともに得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 6.60 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 7.15 (1H, dt, $J = 2.6, 8.0$ Hz), 7.52 (1H, dt, $J = 5.9, 8.0$ Hz), 7.56 (1H, bd, $J = 10.4$ Hz), 7.62 (1H, bd, $J = 8.0$ Hz), 7.88 (1H, d, $J = 9.6$ Hz).

【0152】 実施例 36-a

[3-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-6-イル] アセテート

【化 101】

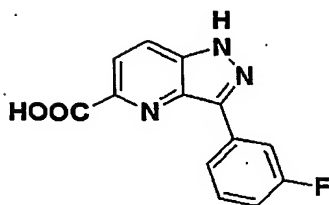


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 2.38 (3H, s), 7.12 (1H, dt, $J = 2.7, 8.4$ Hz), 7.49 (1H, dt, $J = 6.1, 8.4$ Hz), 7.80 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 8.21 (1H, dd, $J = 1.6, 2.7, 10.4$ Hz), 8.27 (1H, dd, $J = 1.6, 8.4$ Hz), 8.42 (1H, d, $J = 2.1$ Hz).

【0153】 実施例 37-a

3-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-カルボン酸

【化102】



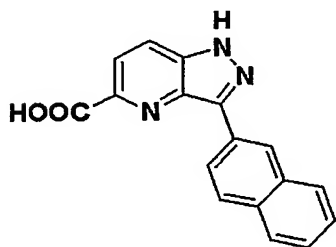
3-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル 140 mg を水 1 ml、濃硫酸 1 ml、氷酢酸 1 ml の混合溶液に加え、100℃で3時間加熱した。反応液に氷冷水 25 ml を加え、炭酸水素ナトリウムで中和し、析出した結晶を濾取した。濾取した結晶を冷水で洗浄し、減圧下で乾燥した。粗製の標記化合物 150 mg を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ 7.17 (1H, dt, $J = 2.8, 8.1$ Hz), 7.52 (1H, dt, $J = 6.8, 8.1$ Hz), 7.89 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.38 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.40 (1H, bd, $J = 11.3$ Hz).

【0154】実施例 38-b

3-ナフタレン-2-イル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸

【化103】



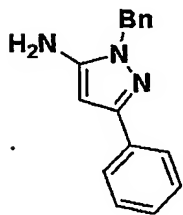
実施例 34-b で得られた 3-ナフタレン-2-イル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル 180 mg を、実施例 37-a に準じた方法で処理し、無色粉末として標記化合物 150 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ 7.51-7.59 (2H, m), 7.95 (1H, bd, $J = 7.9$ Hz), 8.03 (1H, bd, $J = 7.9$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.12 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.20 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.63 (1H, dd, $J = 1.6, 8.6$ Hz), 9.18 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 13.12-13.27 (1H, bs), 13.81 (1H, s).

【0155】製造例 39-e

2-ベンジル-5-フェニル-2H-ピラゾール-3-イルアミン

【化104】



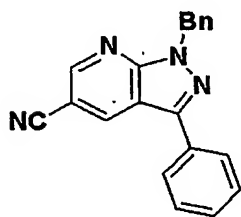
α -シアノアセトフェノン 2.9 g およびベンジルヒドラジンニ塩酸塩 3.9 g をエタノール 50 ml に懸濁した。反応液に室温でトリエチルアミン 6.0 ml を加え、加熱還流を 4 時間した。減圧下溶媒を留去し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：4）で精製分離し、標記化合物 4.1 g を黄色針状粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.40 (2H, bs), 5.28 (2H, s), 5.92 (1H, s), 7.22 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.28 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.32-7.37 (2H, m), 7.38 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.77 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

【0156】製造例 40-e

1-ベンジル-3-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル

【化105】



2-シアノ-3,3-ジメトキシ-1-プロペノレート ナトリウム 1.65 g をメタノール 30 ml に懸濁し、反応液に室温で製造例 39-e で得られた 2-ベンジル-5-フェニル-2H-ピラゾール-3-イルアミン 2.5 g、濃塩酸 1.5 ml を順次加え、3 時間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後

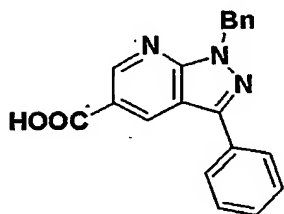
、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：9）で精製分離し、標記化合物 0.8 g を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.78 (2H, s), 7.28-7.37 (3H, m), 7.43 (2H, bd, $J = 7.2$ Hz), 7.47 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.54 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.91 (2H, bd, $J = 7.2$ Hz), 8.66 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 8.78 (1H, d, $J = 1.9$ Hz).

【0157】製造例 41-e

1-ベンジル-3-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸

【化106】



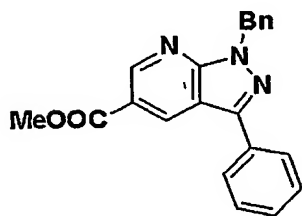
実施例 37-a と同様な方法で 3-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル 600 mg を原料として、標記化合物 500 mg を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) δ 5.78 (2H, s), 7.24-7.30 (5H, m), 7.47 (1H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.56 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 8.01 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.97 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 9.12 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

【0158】製造例 42-e

1-ベンジル-3-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸 メチル

【化107】



実施例 41-e で得られる 1-ベンジル-3-フェニル-1H-ピラゾロ[3,

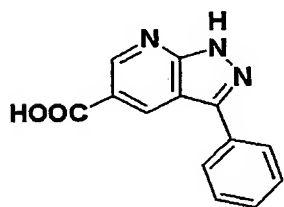
4-b] ピリジン-5-カルボン酸 100 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 5 ml に溶解し、炭酸カリウム 60 mg、ヨウ化メチル 30 μ l を加え一昼夜室温で攪拌した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、ジイソプロピルエーテルで結晶化し標記化合物 100 mg を淡褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ 4.00 (3H, s), 5.80 (2H, s), 7.25-7.34 (3H, m), 7.41-7.48 (3H, m), 7.53 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.98 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 9.01 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 9.22 (1H, d, $J = 1.8$ Hz)。

【0159】実施例 43-e

3-フェニル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボン酸

【化108】



製造例 42-e で得られた 1-ベンジル-3-フェニル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボン酸 100 mg を硫酸 2 ml、酢酸 4 ml、水 2 ml の混合溶媒に溶解し、氷冷下でクロム酸 300 mg を加えた。反応液を 70 $^{\circ}\text{C}$ で 1 時間加熱し、反応液を室温に戻し、炭酸水素ナトリウムを加え酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣にジイソプロピルエーテルを加えてろ過し、標記化合物 60 mg を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ 7.46 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.56 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 8.02 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.94 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 9.06 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 13.20-13.35 (1H, bs), 14.18 (1H, s)。

【0160】実施例 44-e

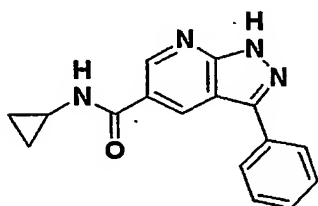
実施例 43-e で得られた 3-フェニル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボン酸 300 mg を N, N-ジメチルホルムアミド溶液 5 ml に溶解し 0.5 ml ずつ 10 本の試験管に分注した。各々の試験管に種々の 1 規定アミンの N, N-ジメチルホルムアミド溶液 130 μ l、1 規定の 1-ヒドロキシ

ベンズトリアゾールのN, N-ジメチルホルムアミド溶液 $130\ \mu\text{l}$ 、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 48mg 、ジイソプロピルエチルアミン $90\ \mu\text{l}$ を順次加え、ソニケーションを10分間施した後、一昼夜静置した。各々の反応液をLC-MS [展開溶媒; 0.1%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル溶液: 0.1%トリフルオロ酢酸含有水溶液 = 1:99~100:0/20分サイクル、流速; $20\text{ml}/\text{分}$; YMC Combiprep ODS-AM、 $20\text{mm}\Phi\times 50\text{mm}$ (Long)] により分離精製し、窒素を吹き付け、溶媒を除去して被験化合物を得た。

【0161】実施例45-e

3-フェニル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボン酸 シクロプロピルアミド

【化109】

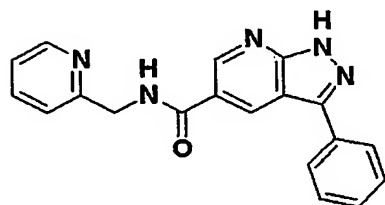


MS (ESI) m/z 279 MH^+

【0162】実施例46-e

3-フェニル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボン酸 (ピリジン-2-イルメチル) -アミド

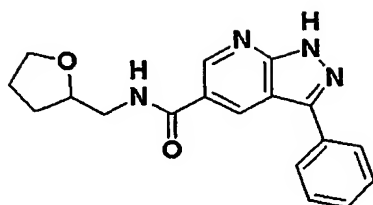
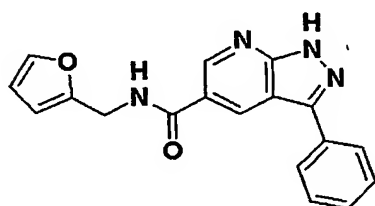
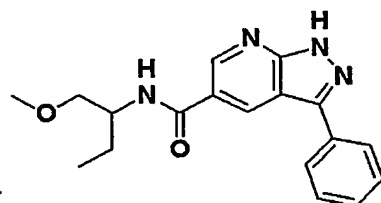
【化110】

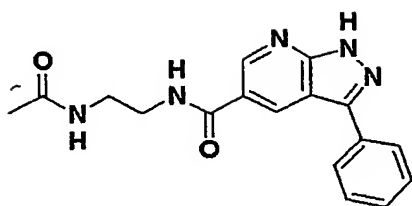


MS (ESI) m/z 330 MH^+

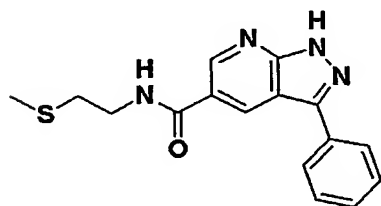
【0163】実施例47-e

3-フェニル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボン酸 (テトラヒドロフラン-2-イルメチル) -アミド

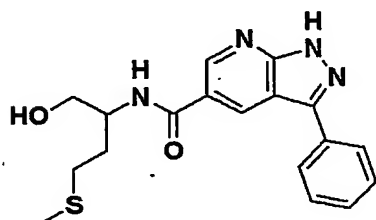
【化111】MS (ESI) m/z 323 MH^+ 【0164】実施例48-e3-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸 (フ
ラン-2-イルメチル) -アミド【化112】MS (ESI) m/z 319 MH^+ 【0165】実施例49-e3-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸 (1
-メトキシメチル-プロピル) -アミド【化113】MS (ESI) m/z 325 MH^+ 【0166】実施例50-e3-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸 (2
-アセチルアミノ-エチル) -アミド

【化114】MS (ESI) m/z 324 MH^+ 【0167】実施例51-e

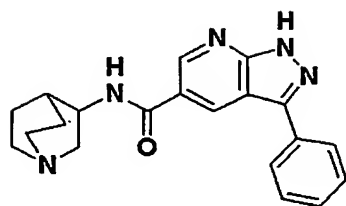
3-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸 (2-メチルスルファニル-エチル) -アミド

【化115】MS (ESI) m/z 313 MH^+ 【0168】実施例52-e

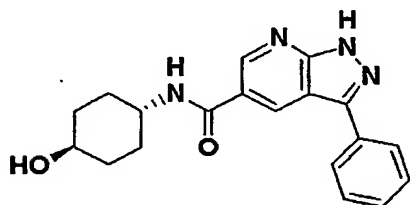
3-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸 (1-ヒドロキシメチル-3-メチルスルファニル-プロピル) -アミド

【化116】MS (ESI) m/z 357 MH^+ 【0169】実施例53-e

3-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸 (1-アザ-ビスクロ[2,2,2]オクト-3-イル) -アミド

【化117】MS (ESI) m/z 348 MH^+ 【0170】 実施例 54-e

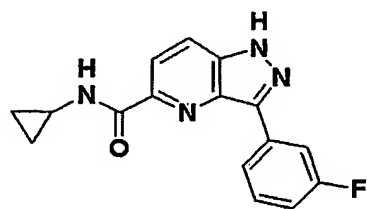
3-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸 (4-ヒドロキシシクロヘキシル)-アミド

【化118】MS (ESI) m/z 337 MH^+ 【0171】 実施例 55-a

実施例 37-a で得られた 3-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸を、実施例 44-e と同様に種々のアミンと縮合し以下の被験化合物を得た。

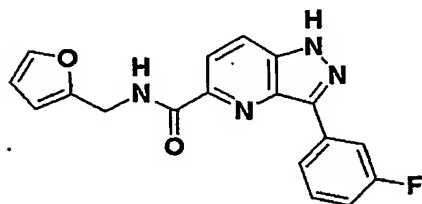
【0172】 実施例 56-a

3-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸 シクロプロピルアミド

【化119】MS (ESI) m/z 297 MH^+ 【0173】 実施例 57-a

3-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-
カルボン酸 (フラン-2-イルメチル)-アミド

【化120】

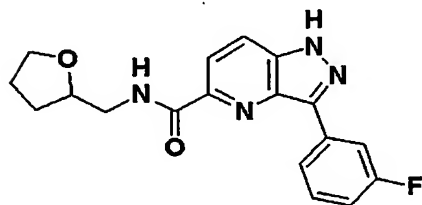


MS (ESI) m/z 337 MH^+

【0174】実施例58-a

3-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-
カルボン酸 (テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-アミド

【化121】

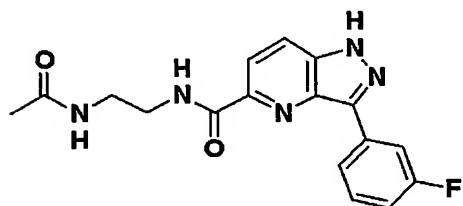


MS (ESI) m/z 340 MH^+

【0175】実施例59-a

3-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-
カルボン酸 (2-アセチルアミノエチル)-アミド

【化122】

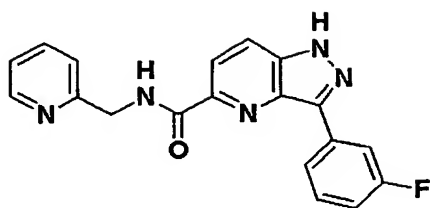


MS (ESI) m/z 342 MH^+

【0176】実施例60-a

3-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-
カルボン酸 (ピリジン-2-イルメチル)-アミド

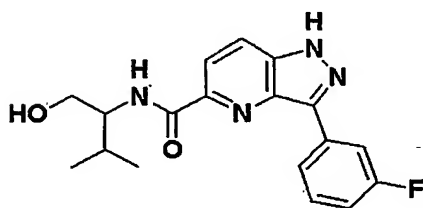
【化123】

MS (ESI) m/z 348 MH^+

【0177】実施例61-a

3-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸 (1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-アミド

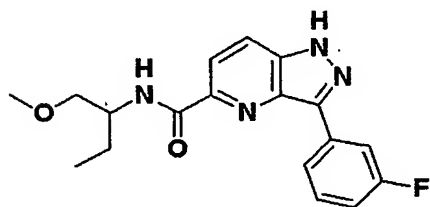
【化124】

MS (ESI) m/z 343 MH^+

【0178】実施例62-a

3-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸 (1-メトキシメチルプロピル)-アミド

【化125】

MS (ESI) m/z 343 MH^+

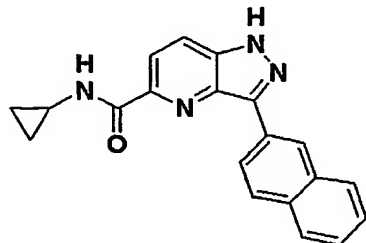
【0179】実施例63-b

実施例38-bで得られた3-ナフタレン-2-イル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸を、実施例44-eと同様に種々のアミンと縮合し以下の被験化合物を得た。

【0180】実施例64-b

3-ナフタレン-2-イル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カル
ボン酸 シクロプロピルアミド

【化126】

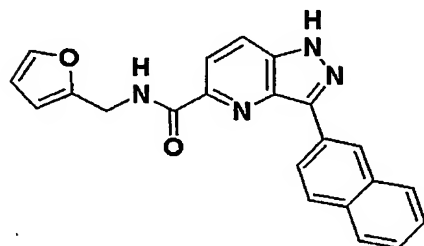


MS (ESI) m/z 329 MH^+

【0181】実施例 65-b

3-ナフタレン-2-イル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カル
ボン酸 (フラン-2-イルメチル)-アミド

【化127】

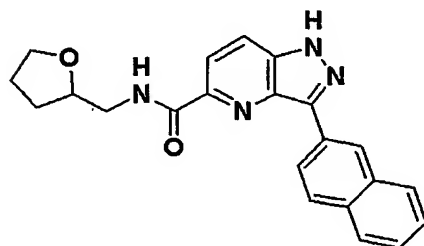


MS (ESI) m/z 369 MH^+

【0182】実施例 66-b

3-ナフタレン-2-イル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カル
ボン酸 (テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-アミド

【化128】

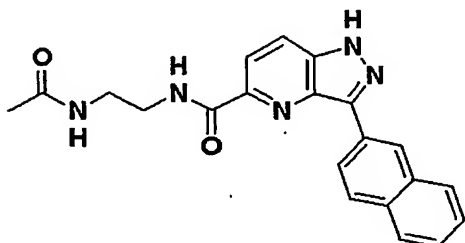


MS (ESI) m/z 373 MH^+

【0183】実施例 67-b

3-ナフタレン-2-イル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カル
ボン酸 (2-アセチルアミノエチル)-アミド

【化129】

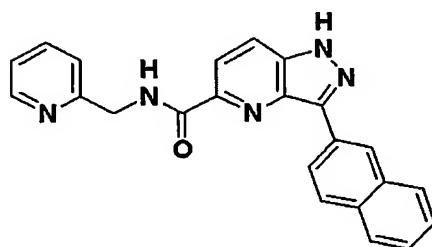


MS (ESI) m/z 374 MH^+

【0184】実施例 68-b

3-ナフタレン-2-イル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カル
ボン酸 (ピリジン-2-イルメチル)-アミド

【化130】

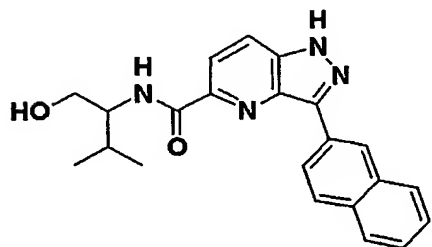


MS (ESI) m/z 380 MH^+

【0185】実施例 69-b

3-ナフタレン-2-イル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カル
ボン酸 (1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-アミド

【化131】

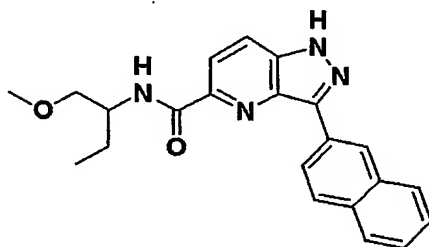


MS (ESI) m/z 375 MH^+

【0186】実施例 70-b

3-ナフタレン-2-イル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カル
ボン酸 (1-メトキシメチルプロピル) -アミド

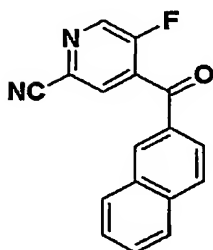
【化132】

MS (ESI) m/z 375 MH^+

【0187】製造例 71-d

5-フルオロ-4-(ナフタレン-2-カルボニル)ピリジン-2-カルボニ
リル

【化133】



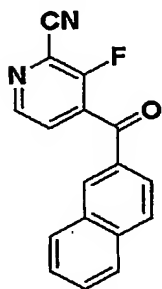
製造例 12-d により得られた (3-フルオロ-1-オキシピリジン-4-イル) ナフタレン-2-イル-メタノン 300 mg のアセトニトリル 3 ml 溶液に室温でトリメチルシリルシアニド 0.30 ml、ジメチルカルバミルクロリド 0.51 ml を加えて、1 日加熱還流した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:3) で精製分離し、標記化合物 11 mg を無色結晶物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.60 (1H, ddd, $J = 0.8, 7.2, 8.0$ Hz), 7.68 (1H, ddd, $J = 0.8, 7.2, 8.0$ Hz), 7.88-8.00 (5H, m), 8.15 (1H, s), 8.75 (1H, s).

【0188】製造例 72-d

3-フルオロ-4-(ナフタレン-2-カルボニル)ピリジン-2-カルボニル

【化134】



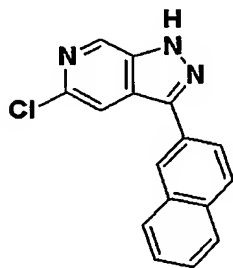
(3-フルオロ-1-オキシピリジン-4-イル)ナフタレン-2-イル-メタノン 300 mg より製造例 71-d の方法で、標記化合物 230 mg を無色結晶物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.60 (1H, ddd, $J = 0.8, 7.2, 8.0$ Hz), 7.68 (1H, ddd, $J = 0.8, 7.2, 8.0$ Hz), 7.71 (1H, t, $J = 4.8$ Hz), 7.91 (1H, s), 7.93 (1H, d, $J = 0.8$ Hz), 7.95 (1H, dd, $J = 1.6, 8.0$ Hz), 7.98 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.88-8.00 (5H, m), 8.15 (1H, s), 8.73 (1H, dd, 0.8, 4.8 Hz).

【0189】実施例 73-d

5-クロロ-3-ナフタレン-2-イル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン

【化135】



製造例 20-d により得られた (2-クロロ-5-フルオロピリジン-4-イル

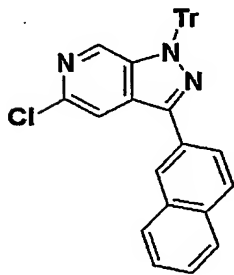
) ナフタレン-2-イル-メタノン 500 mg のピリジン 5 ml 溶液に室温でヒドラジン-水和物 0.26 ml を加えて、1 日加熱還流した。減圧下濃縮し、析出した結晶を水、酢酸エチルで順次洗浄し、標記化合物 350 mg を淡黄色結晶物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ 7.54 (1H, td, $J = 1.6, 7.2$ Hz), 7.57 (1H, td, $J = 1.6, 7.2$ Hz), 7.95 (1H, dd, $J = 1.6, 8.4$ Hz), 8.03 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.17 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.20 (1H, dd, $J = 1.6, 8.4$ Hz), 8.42 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 8.61 (1H, s), 8.95 (1H, d, $J = 1.6$ Hz).

【0190】製造例 74-d

5-クロロ-3-ナフタレン-2-イル-1-トリチル-1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン

【化136】



製造例 73-d により得られた 5-クロロ-3-ナフタレン-2-イル-1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン 320 mg の N, N-ジメチルホルムアミド 3 ml 溶液に室温で水素化ナトリウム 55 mg を加えて、同温で 15 分間攪拌した。同温で塩化トリチル 335 mg を加えて、同温で 1 時間攪拌した。水を加えて酢酸エチルで希釈した。酢酸エチル懸濁液を飽和塩化アンモニウム水溶液で 2 回、水で 1 回洗浄した後、結晶を濾取した。結晶を酢酸エチルで洗浄し、標記化合物 335 mg を無色結晶物として得た。

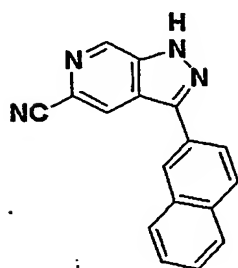
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ 7.24-7.41 (15H, m), 7.48 (1H, s), 7.51-7.59 (2H, m), 7.92 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.99 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.15 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 8.46 (1H, s), 8.57 (1H, s).

【0191】実施例 75-d

3-ナフタレン-2-イル-1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-5-カル

ボニトリル

【化137】



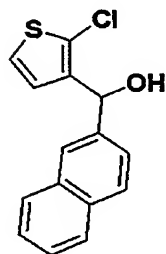
製造例 71 により得られた 5-フルオロ-4-(ナフタレン-2-カルボニル)ピリジン-2-カルボニトリル 11 mg より製造例 27-a の方法で、標記化合物 9 mg を無色結晶物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.51-7.58 (2H, m), 7.90-7.93 (1H, m), 8.02 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.04-8.07 (1H, m), 8.15 (1H, dd, $J = 1.6, 8.4$ Hz), 8.51 (1H, s), 8.79 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 9.12 (1H, d, $J = 1.6$ Hz).

【0192】製造例 76-f

(2-クロロチオフェン-3-イル) ナフタレン-2-イルメタノール

【化138】



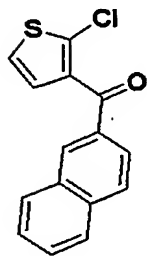
窒素雰囲気下、1.57 M n -ブチルリチウムのヘキサン溶液 3.2 ml のジエチルエーテル 7 ml 溶液に -78°C で 3-ブロモ-2-クロロチオフェン 1.00 g のジエチルエーテル 8 ml 溶液を加え、同温で 1 時間攪拌した。同温で 2-ナフトアルデヒド 0.87 g を加え、室温まで昇温しながら 3 時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル： n -ヘキサン = 1 : 20 ~ 1 : 5）で精製分離し、標記化合物 1.18 g を無色結晶物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.19 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.95 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J = 0.4, 6.0$ Hz), 7.43-7.50 (3H, m), 7.78-7.85 (3H, m), 7.91 (1H, d, $J = 0.4$ Hz).

【0193】製造例 77-f

(2-クロロチオフェン-3-イル) ナフタレン-2-イルメタノン

【化139】



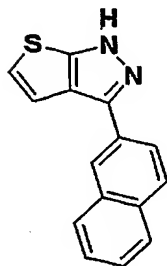
(2-クロロチオフェン-3-イル) ナフタレン-2-イルメタノール 1. 18 g のトルエン 12 ml 溶液に室温で活性化二酸化マンガン 1. 12 g を加え、50℃で1日攪拌した後、二酸化マンガンを手洗い濾去した。溶媒を留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：50）で精製分離し、標記化合物 0. 61 g を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.18 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.20 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.55 (1H, ddd, $J = 1.6, 7.2, 8.0$ Hz), 7.61 (1H, ddd, $J = 1.6, 7.2, 8.0$ Hz), 7.88-7.95 (3H, m), 7.96 (1H, dd, $J = 1.6, 8.0$ Hz), 8.28 (1H, d, $J = 0.8$ Hz).

【0194】実施例 78-f

3-ナフタレン-2-イル-1H-チエノ[2,3-c]ピラゾール

【化140】



(2-クロロチオフェン-3-イル) ナフタレン-2-イルメタノン 0. 61 g

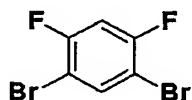
のエタノール 6 ml 溶液に室温でヒドラジン-水和物 0.12 ml を加え、2 日加熱還流した。酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン = 1 : 30 ~ 1 : 5）で精製分離し、標記化合物 32 mg を無色結晶物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ 7.37 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 7.51 (1H, td, $J = 1.6, 8.0$ Hz), 7.55 (1H, td, $J = 1.6, 8.0$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 7.92 (1H, dd, $J = 1.6, 8.0$ Hz), 7.98-8.09 (3H, m), 8.42 (1H, s).

【0195】製造例 79-g

1, 5-ジブロモ-2, 4-ジフルオロベンゼン

【化 141】



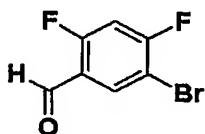
氷冷下、1-ブロモ-2, 4-ジフルオロベンゼン 25.35 g の濃硫酸 100 ml 溶液に、N-ブロモスクシンイミド 25.7 g を加え、同温で 30 分間、室温で 2 日間攪拌した。氷冷後、反応液に氷を加え、ジエチルエーテル 300 ml で抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン）で精製分離し、標記化合物 34.6 g を、無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.99 (1H, t, $J = 8.4$ Hz), 7.77 (1H, t, $J = 6.8$ Hz)

【0196】製造例 80-g

5-ブロモ-2, 4-ジフルオロベンズアルデヒド

【化 142】



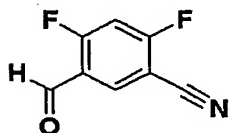
窒素雰囲気下、 -78°C 下に、製造例 79-g で得られた 1, 5-ジブromo-2, 4-ジフルオロベンゼン 34.0 g のジエチルエーテル 250 ml 溶液に、1.58 M n-ブチルリチウムの n-ヘキサン溶液 83 ml を加え、同温で 30 分間攪拌した。反応液に、N, N-ジメチルホルムアミド 12 ml を滴下した後、同温で 30 分間攪拌した。反応液に、氷酢酸 20 ml、水 300 ml を順次加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を、0.2 規定塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 49 : 1) で精製分離し、標記化合物 21.4 g を、淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.03 (1H, dd, $J = 8.0, 9.6$ Hz), 8.11 (1H t, $J = 7.2$ Hz), 10.24 (1H, s)

【0197】製造例 81-g

2, 4-ジフルオロ-5-ホルミルーベンゾニトリル

【化 143】



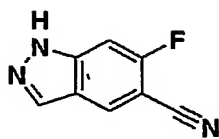
製造例 80-g で得られた 5-bromo-2, 4-ジフルオロベンズアルデヒド 21.4 g の N-メチル-2-ピロリドン 120 ml 溶液に、シアン化銅 10.1 g を加え 175°C で 4 時間攪拌した。放冷後、反応液に水、ジエチルエーテルを加え不溶物をセライト濾去した。有機層を水 (3 回)、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 9 : 1) で精製分離し、標記化合物 9.87 g を、淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.14 (1H, dd, $J = 8.4, 9.6$ Hz), 8.25 (1H t, $J = 7.2$ Hz), 10.27 (1H, s)

【0198】製造例 82-g

6-フルオロ-1H-インダゾール-5-カルボニトリル

【化144】



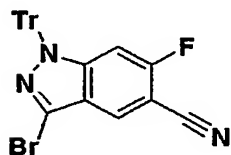
製造例 81-g で得られた 2, 4-ジフルオロ-5-ホルミルーベンゾニトリル 2.50 g をピリジン 15 ml に溶解し、ヒドラジーン水和物 4.0 ml を加え室温で 2 時間攪拌した。ピリジンを減圧下に留去後、残渣を酢酸エチル 200 ml およびテトラヒドロフラン 40 ml に溶解し、1 規定塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を、シリカゲルパッド (4 cm 径 X 3 cm) に通した後、溶媒を減圧下に留去して標記化合物 1.63 g を、山吹色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ 7.66 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 8.28 (1H, s), 8.51 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 13.68 (1H, s).

【0199】製造例 83-g

3-ブロモ-6-フルオロ-1-トリチル-1H-インダゾール-5-カルボニトリル

【化145】



室温下、製造例 82-g で得られた 6-フルオロ-1H-インダゾール-5-カルボニトリル 1.25 g の N, N-ジメチルホルムアミド 12 ml 溶液に、N-プロモスクシンイミド 1.52 g を加え、同温で 1 晩攪拌した。反応液を酢酸エチル 120 ml に加え、半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水 (2 回)、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、得られた残渣を N, N-ジメチルホルムアミド 15 ml に溶解した。氷冷下に、トリチルクロリド 2.16 g、60% 水素化ナトリウム 310 mg を順次加え、同温で 10 分間さらに室温で 20 分間攪拌した。反応液に氷を加えた後、酢酸エチル 120 ml で抽出した。有機層を、水 (2 回)、飽和食塩水で順次洗浄し

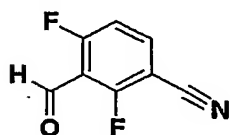
、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を、シリカゲルパッド（4 cm 径 X 3 cm）に通した後、溶媒を減圧下に留去して得られた粗結晶を、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルより再結晶し、標記化合物 1.55 g を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ 6.17 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 7.13 - 7.22 (6H, m), 7.32 - 7.42 (9H, m), 8.44 (1H, d, $J = 6.4$ Hz)

【0200】製造例 84-h

2. 4-ジフルオロ-3-ホルミルベンズニトリル

【化146】



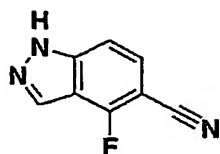
窒素雰囲気下、氷冷下に N, N-ジイソプロピルアミン 11.1 g のテトラヒドロフラン 100 ml 溶液に 1.6 M n-ブチルリチウムの n-ヘキサン溶液 66 ml を加え、同温で 20 分間攪拌した。-78℃ に冷却後、2, 4-ジフルオロベンズニトリル 13.9 g のテトラヒドロフラン 15 ml 溶液を滴下した。同温で 10 分間攪拌した後、N, N-ジメチルホルムアミド 8.6 ml を滴下し、同温で 15 分間攪拌した。反応液に、氷酢酸 20 ml を加えた後、水 200 ml を加え、ジエチルエーテルで二回抽出した。有機層を、0.2 規定塩酸、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、得られた粗結晶を、ジエチルエーテル-n-ヘキサンでトリチュレーションし、標記化合物 8.61 g を山吹色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ 7.53 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 8.33 (1H, d dd, $J = 6.0, 7.2, 8.8$ Hz), 10.17 (1H, s)

【0201】製造例 85-h

4-フルオロ-1H-インダゾール-5-カルボニトリル

【化147】



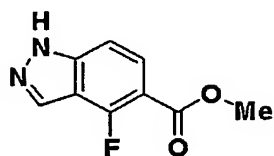
製造例 84-h で得られた 2, 4-ジフルオロ-3-ホルミルーベンゾニトリル 8.55 g をテトラヒドロフラン 40 ml およびメタノール 40 ml に溶解し、ヒドラジン-水和物 5.1 ml を加え室温で 3 日間攪、50℃で 3 時間、70 度で 3 時間拌した。反応液に氷水 150 ml を加え、酢酸エチル 300 ml およびテトラヒドロフラン 100 ml を加え、不要物を濾去した。有機層を、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：トルエン＝1：9－1：4）で精製分離し、標記化合物 509 mg を、山吹色結晶として得た。さらに、不純物との混合部分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：4－1：0）で再度精製し、標記化合物 1.80 g を山吹色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ 7.58 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.70 (1H, dd, $J = 6.0, 8.8$ Hz), 8.45 (1H, s), 13.94 (1H, s)

【0202】製造例 86-h

4-フルオロ-1H-インダゾール-5-カルボン酸 メチルエステル

【化148】



製造例 85-h で得られた 4-フルオロ-1H-インダゾール-5-カルボニトリル 1.65 g に氷酢酸 8 ml、水 8 ml、濃硫酸 16 ml を加え 110℃で 4 時間攪拌した。放冷後、氷水 150 ml を加え、析出したカルボン酸を濾取した。氷冷下、得られたカルボン酸の N, N-ジメチルホルムアミド 12 ml-テトラヒドロフラン 40 ml 溶液に、過剰のジアゾメタンのジエチルエーテル溶液を加え、同温で 45 分間攪拌した。溶媒を減圧下に留去後、残渣を酢酸エチル 10

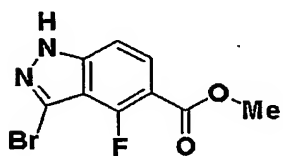
0 ml に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、標記化合物 1.98 g を山吹色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) δ 3.87 (3H, s), 7.45 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.82 (1H, dd, $J = 6.8, 8.8$ Hz), 8.36 (1H, s), 13.70 (1H, s)

【0203】製造例 87-h

3-ブロモ-4-フルオロ-1H-インダゾール-5-カルボン酸 メチルエステル

【化149】



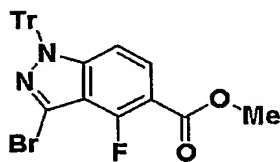
室温下、製造例 86-h で得られた 4-フルオロ-1H-インダゾール-5-カルボン酸 メチルエステル 2.2 g の N, N-ジメチルホルムアミド 20 ml 溶液に、N-ブロモスクシンイミド 2.12 g を加え、同温で 1 時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣に酢酸エチル 120 ml を加え、半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、標記化合物 3.0 g を山吹色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) δ 3.88 (3H, s), 7.48 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.85 (1H, dd, $J = 6.4, 8.8$ Hz), 14.00 (1H, s)

【0204】製造例 88-h

3-ブロモ-4-フルオロ-1-トリチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸 メチルエステル

【化150】



氷冷下、製造例 87-h で得られた 3-ブロモ-4-フルオロ-1H-インダゾール-5-カルボン酸 メチルエステル 2.99 g のテトラヒドロフラン 30

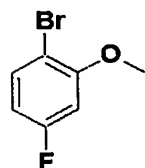
ml 溶液に、60%水素化ナトリウム 526 mg を加え 25 分間攪拌した後、トリチルクロリド 3.21 g を加え、同温で 15 分間、さらに室温で 45 分間攪拌した。反応液を再び氷冷し、半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチル 100 ml で抽出した。有機層を、水 (2 回)、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1:9) で精製分離し、得られた粗結晶をジイソプロピルエーテルより再結晶し、標記化合物 1.73 g を白色針状晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ 3.83 (3H, s), 6.30 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.12 - 7.20 (6H, m), 7.30 - 7.40 (9H, m), 7.55 (1H, dd, $J = 6.8, 8.8$ Hz)

【0205】製造例 89-i

1-ブロモ-4-フルオロ-2-メトキシベンゼン

【化 151】



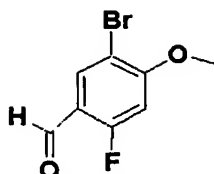
2-ブロモ-5-フルオロフェノール 10 g を N, N-ジメチルホルムアミド 105 ml に溶解し、氷冷下に炭酸カリウム 10.9 g とヨードメタン 4.9 ml を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、標記化合物 9.75 g を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.88 (3H, s), 6.59 (1H, td, $J = 8.4, 2.8$ Hz), 6.65 (1H, dd, $J = 10.4, 2.8$ Hz), 7.47 (1H, dd, $J = 8.4, 6.0$ Hz)

【0206】製造例 90-i

5-ブロモ-2-フルオロ-4-メトキシベンズアルデヒド

【化152】



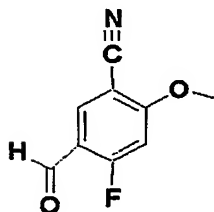
製造例 89-i で得られた 1-ブロモ-4-フルオロ-2-メトキシベンゼン 8.4 g をジクロロメタン 200 ml に溶解し、窒素雰囲気下 0℃ で四塩化チタン 21 ml とジクロロメチルメチルエーテル 5.6 ml を加えて、室温で 4 時間 30 分攪拌した。反応液を氷水にゆっくりと注ぎ入れ、ジエチルエーテルで 2 回抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、標記化合物 9.44 g を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.97 (3H, s), 6.67 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 10.15 (1H, s)

【0207】製造例 91-i

4-フルオロ-5-ホルミル-2-メトキシベンズニトリル

【化153】



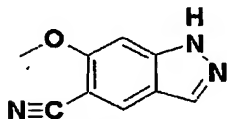
製造例 90-i で得られた 5-ブロモ-2-フルオロ-4-メトキシベンズアルデヒド 5.33 g を 1-メチル-2-ピロリドン 73 ml に溶解し、シアン化銅 2.46 g を加え、180℃ で 5 時間 30 分攪拌した。放冷後、反応液に水とジエチルエーテルを加え、不溶物をセライト濾去した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製分離し、標記化合物 0.983 g を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.03 (3H, s), 6.76 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 8.14 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 10.17 (1H, s)

【0208】製造例 92-i

6-メトキシ-1H-インダゾール-5-カルボニトリル

【化154】



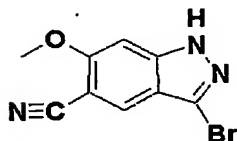
製造例 91-i で得られた 4-フルオロ-5-ホルミル-2-メトキシベンゾニトリル 0.983 g をピリジン 15 ml に溶解し、ヒドラジン-水和物 2.66 ml を加えた。50℃で2時間攪拌後水を加え、酢酸エチルで2度抽出した。得られた有機層を 1N 塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、標記化合物 0.915 g を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 3.99 (3H, s), 7.10 (1H, s), 8.06 (1H, s), 8.15 (1H, s)

【0209】製造例 93-i

3-ブロモ-6-メトキシ-1H-インダゾール-5-カルボニトリル

【化155】



製造例 92-i で得られた 6-メトキシ-1H-インダゾール-5-カルボニトリル 0.915 g の N, N-ジメチルホルムアミド 7.5 ml 溶液に、室温下で N-ブロモスクシンイミド 0.986 g を加え、同温で1時間30分攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、標記化合物 1.2 g を黄色結晶として得た。

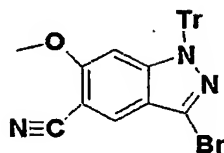
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 4.00 (3H, s), 7.10 (1H, s), 7.97 (1H, s)

【0210】製造例 94-i

3-ブロモ-6-メトキシ-1-トリチル-1H-インダゾール-5-カルボニ

トリル

【化156】



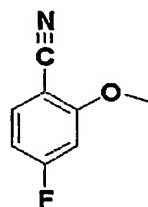
製造例 93-i で得られた 3-ブロモ-6-メトキシ-1H-インダゾール-5-カルボニトリル 1.2 g の N, N-ジメチルホルムアミド 50 ml 溶液に、氷冷下に水素化ナトリウム 171 mg、トリフェニルメタンクロリド 1.6 g を加え、同温で 1 時間 30 分攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去し、標記化合物 2.41 g を茶色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.36 (3H, s), 5.60 (1H, s), 7.14 - 7.17 (5H, m), 7.24 - 7.32 (10H, m), 7.81 (1H, s)

【0211】製造例 95-j

4-フルオロ-2-メトキシベンゾニトリル

【化157】



製造例 89-i で得られた 1-ブロモ-4-フルオロ-2-メトキシベンゼン 15 g を 1-メチル-2-ピロリドン 150 ml に溶解し、シアン化銅 9.9 g を加え、180℃で 5 時間攪拌した。放冷後、反応液を 14% アンモニア水溶液 500 ml に注ぎ入れ、45 分間攪拌した後、ジエチルエーテル 150 ml を加えて更に 10 分間攪拌した。不溶物をセライト濾去後、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を希アンモニア水、5 N 塩酸、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、標記化合物 10.1 g を白色結晶として得た。

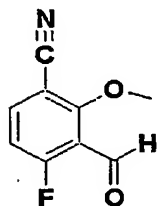
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.93 (3H, s), 6.67 - 6.74 (2H, m), 7.

54 (1H, dd, J = 6.0, 8.4 Hz)

【0212】製造例 96-j

4-フルオロ-3-ホルミル-2-メトキシベンズニトリル

【化158】



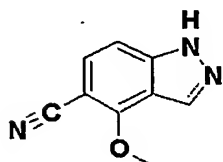
窒素雰囲気下、 -78°C でN, N-ジイソプロピルアミン10.7gのテトラヒドロフラン150ml溶液に2.66M n-ブチルリチウムのn-ヘキサン溶液40mlを加え、同温で1時間15分攪拌後、製造例95-jによって得られる4-フルオロ-2-メトキシベンズニトリル14.5gのテトラヒドロフラン50ml溶液を滴下した。同温で2時間攪拌した後、N-ホルミルピペリジン11.94gを加えた。同温で40分攪拌後、同温で酢酸20mlを加え、室温で水を加え、ジエチルエーテルで3回抽出した。有機層を0.2N塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製分離し、標記化合物6.4gを淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.22 (3H, s), 6.99 (1H, t, J = 8.8 Hz), 7.78 (1H, dd, J = 5.6, 8.8 Hz), 10.34 (1H, s).

【0213】製造例 97-j

4-メトキシ-1H-インダゾール-5-カルボニトリル

【化159】



製造例92-iの方法に準じて、4-フルオロ-3-ホルミル-2-メトキシベンズニトリル6.4gから、標記化合物6.03gを黄色結晶として得た。

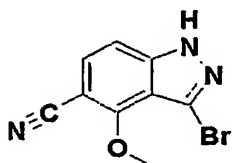
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) δ 4.37 (3H, s), 7.20 (1H, d, J = 8.8 Hz)

z), 7.45 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.57 (1H, s), 13.61 (1H, bs)

【0214】製造例 98-j

3-ブロモ-4-メトキシ-1H-インダゾール-5-カルボニトリル

【化160】



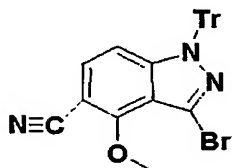
製造例 93-i の方法に準じて、4-メトキシ-1H-インダゾール-5-カルボニトリル 72 mg から、標記化合物 69 mg を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ 4.15 (3H, s), 7.42 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.8 Hz), 13.94 (1H, bs)

【0215】製造例 99-j

3-ブロモ-4-メトキシ-1-トリチル-1H-インダゾール-5-カルボニトリル

【化161】

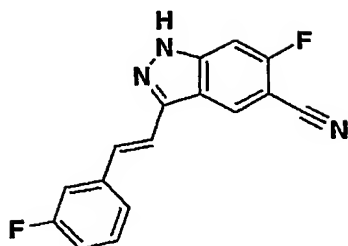


製造例 94-i の方法に準じて、3-ブロモ-4-メトキシ-1H-インダゾール-5-カルボニトリル 69 mg から、標記化合物 150 mg を茶色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.29 (3H, s), 6.11 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.11 - 7.32 (15H, m)

【0216】実施例 100-g

6-フルオロ-3-[(E)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボニトリル

【化 162】

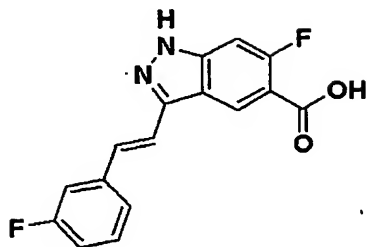
製造例 83-g で得られた、3-ブロモ-6-フルオロ-1-トリチル-1H-インダゾール-5-カルボニトリル 1.35 g の N, N-ジメチルホルムアミド 9 ml 溶液に、3-フルオロスチレン 685 mg、2-(ジ-tert-ブチルフォスフィノ)ビフェニル 167 mg、酢酸パラジウム(II) 63 mg、トリエチルアミン 1.95 ml を順次加え、80℃で2時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、粗カップリング体 2.75 g を得た。得られた粗カップリング体をジクロロメタン 9 ml に懸濁し、トリフルオロ酢酸 3 ml、トリイソプロピルシラン 0.5 ml を加え、室温で4時間攪拌した。反応液を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 100 ml、酢酸エチル 90 ml、テトラヒドロフラン 10 ml の攪拌混合溶液に注いだ。有機層を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：トルエン=1：19～1：9)で精製分離し、標記化合物 645 mg を、山吹色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{-OD}$) δ 7.08 (1H, dt, $J = 2.0, 8.4$ Hz), 7.44 (1H, dt, $J = 5.6, 7.6$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 7.48-7.54 (2H, m), 7.56 (1H, d, $J = 16.4$ Hz), 7.62 (1H, d, $J = 16.4$ Hz), 8.71 (1H, d, $J = 6.0$ Hz)

【0217】 実施例 101-h

6-フルオロ-3-「(E)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル」-1H-インダゾール-5-カルボン酸

【化163】



実施例100-gで得られた6-フルオロ-3-[(E)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボニトリル544mgの酢酸2mlと水3mlの懸濁液に、濃硫酸6mlを加え、110℃で12時間撹拌した。放冷後、反応液に氷を加え、酢酸エチル200mlとテトラヒドロフラン50mlの混合溶媒で抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、標記化合物491mgを淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ 7.12 (1H, dt, $J = 2.0, 8.4$ Hz), 7.41 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 7.42 (1H, dt, $J = 5.6, 7.6$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.69 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 7.76 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 8.75 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 13.02 (1H, br s), 13.50 (1H, s).

【0218】

実施例102-h~107-hの化合物は、以下の合成法で合成した。

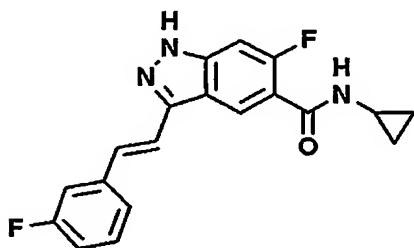
実施例101-hで合成した6-フルオロ-3-[(E)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボン酸を、N,N-ジメチルホルムアミドに溶解し、試験管に分注した。それぞれに予め調製した、1.5当量の種々のアミンの1Mジメチルホルムアミド溶液、2当量の1-ヒドロキシベンズトリアゾール・一水和物の1Mジメチルホルムアミド溶液、および2当量の1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(=WSC·HCl)を順次加え、室温で一夜撹拌した。この反応液を、LC-MS[展開溶媒; 0.1%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル溶液: 0.1%トリフルオロ酢酸含有水溶液=20:80~80:20、10分サイクル、流速

; 30 ml / 分、カラム; Wakopak Combi ODS、20 mm Φ x 50 mm (Long)] により精製分離し、実施例化合物を得た。

【0219】 実施例 102-h

6-フルオロ-3-[(E)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルアミド

【化164】

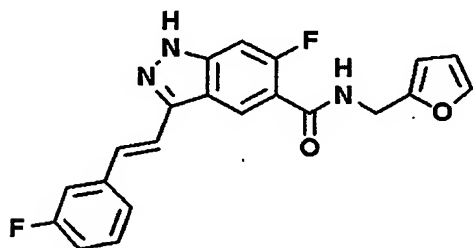


MS (ESI) m/z 340 MH^+

【0220】 実施例 103-h

6-フルオロ-3-[(E)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボン酸 (フラン-2-イルメチル)-アミド

【化165】

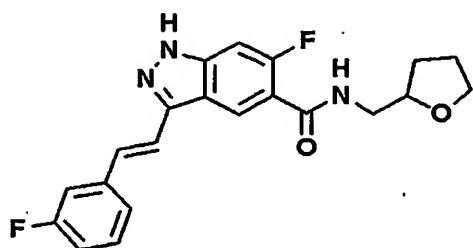


MS (ESI) m/z 380 MH^+

【0221】 実施例 104-h

6-フルオロ-3-[(E)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボン酸 (テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-アミド

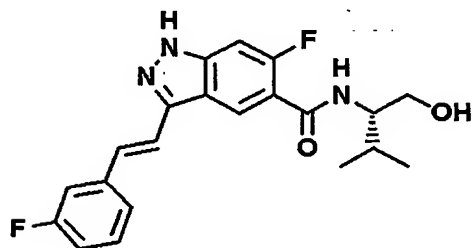
【化166】

MS (ESI) m/z 384 MH^+

【0222】実施例105-h

6-フルオロ-3-「(E)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル」-1H-インダゾール-5-カルボン酸 「(1S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル」-アミド

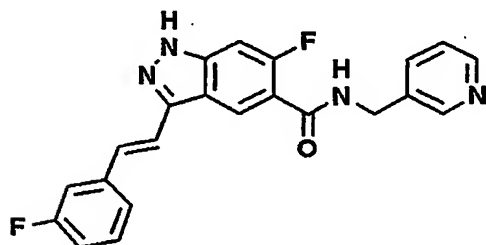
【化167】

MS (ESI) m/z 386 MH^+

【0223】実施例106-h

6-フルオロ-3-「(E)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル」-1H-インダゾール-5-カルボン酸 (ピリジン-3-イルメチル)-アミド

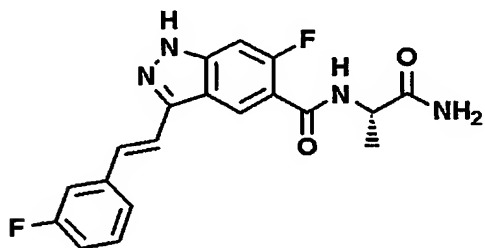
【化168】

MS (ESI) m/z 391 MH^+

【0224】実施例107-h

6-フルオロ-3-[(E)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボン酸 [(1S)-1-カルバモイル-エチル]-アミド

【化169】

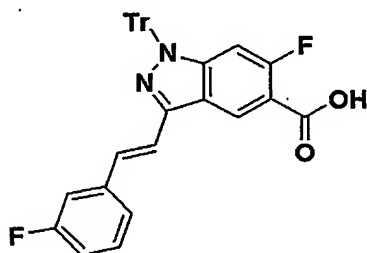


MS (ESI) m/z 763 $2M+Na^+$

【0225】製造例 108-h

6-フルオロ-3-[(E)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1-トリチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸

【化170】



氷冷下、実施例 101-h で得られた 6-フルオロ-3-[(E)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボン酸 350 mg の N, N-ジメチルホルムアミド 6 ml 溶液に、60%水素化ナトリウム 103 mg を加え、30 分間攪拌した後、トリチルクロリド 390 mg を加え、同温で 20 分間、さらに室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチル 80 ml で抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：トルエン＝1：9）で精製分離し、標記化合物 370 mg を、山吹色結晶として得た。

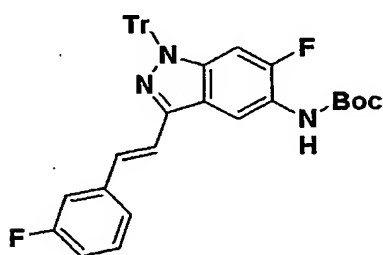
1H -NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 5.95 (1H, d, J = 12.4 Hz), 7.05 7.40

(18H, m), 7.50 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.66 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.68 (1H, d, J = 16.4 Hz), 8.72 (1H, d, J = 7.2 Hz), 13.16 (1H, br s)

【0226】製造例109-h

6-フルオロ-3-[(E)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル} カルバミック酸 tert-ブチルエステル

【化171】



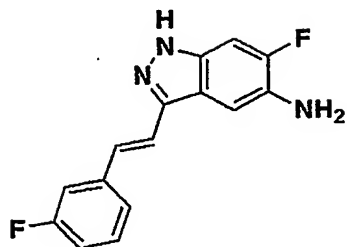
製造例108-hで得られた6-フルオロ-3-[(E)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1-トリチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸369mgのトルエン6ml懸濁液に、トリエチルアミン69mg、2-メチル-2-プロパノール0.15ml、ジフェニル磷酸アジド187mgを加え、80℃で7.5時間攪拌した。反応液に酢酸エチル10mlを加えた後、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン：トルエン=1：1）で精製分離し、標記化合物102mgを、白色非結晶粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ 1.44 (9H, s), 5.99 (1H, d, J = 11.6 Hz), 7.11 (1H, dt, J = 2.0, 8.0 Hz), 7.16 - 7.45 (17H, m), 7.50 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.56 (1H, d, J = 16.8 Hz), 7.63 (1H, d, J = 10.4 Hz), 8.21 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.86 (1H, s)

【0227】実施例110-h

6-フルオロ-3-[(E)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1H-インダゾール-5-イルアミン

【化172】



製造例109-hで得られた {6-フルオロ-3-[(E)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル} カルバミック酸 tert-ブチルエステル 96mg の95%トリフルオロ酢酸 1ml 溶液を、室温下に1時間20分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチル 20ml で抽出した。有機層を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：トルエン=1：1）で精製分離し、標記化合物 28mg を、山吹色非結晶粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ 4.92 (2H, s), 7.07 (1H, dt, $J = 2.0, 8.0$ Hz), 7.22 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 7.28 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 7.38 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.37 (1H, dt, $J = 6.0, 8.0$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 7.51 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 12.86 (1H, s)

【0228】

実施例111-h~114-hの化合物は、以下の合成法で合成した。

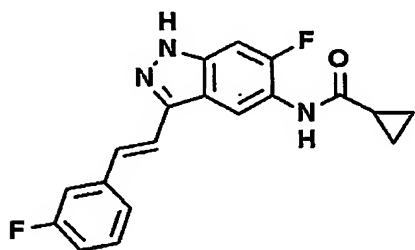
実施例110-hで合成した6-フルオロ-3-[(E)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1H-インダゾール-5-イルアミンを、N,N-ジメチルホルムアミドに溶解し、試験管に分注した。それぞれに予め調製した、1.2当量の種々カルボン酸の1Mジメチルホルムアミド溶液、1.6当量の1-ヒドロキシベンズトリアゾール・一水和物の1Mジメチルホルムアミド溶液、1.6当量の1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (=WSC·HCl) を順次加え、室温で3日間攪拌した。この反応液を、

LC-MS [展開溶媒; 0.1%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル溶液: 0.1%トリフルオロ酢酸含有水溶液=20:80~80:20、10分サイクル、流速; 30ml/分、カラム; Wako Wakopak Combi ODS、20mmΦ x 50mm (Long)] により精製分離し、実施例化合物を得た。

【0229】実施例111-h

シクロプロパンカルボン酸 {6-フルオロ-3-[(E)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1H-インダゾール-5-イル}-アミド

【化173】

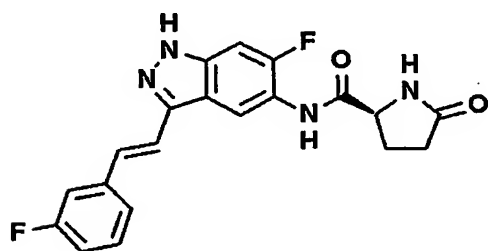


MS (ESI) m/z 340 MH⁺

【0230】実施例112-h

(2S)-5-オキソ-ピロリジン-2-カルボン酸 {6-フルオロ-3-[(E)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1H-インダゾール-5-イル}-アミド

【化174】

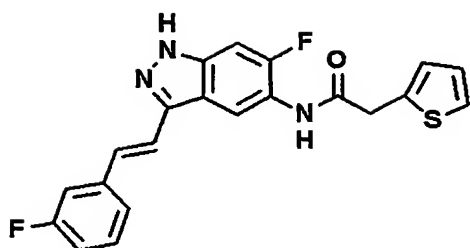


MS (ESI) m/z 383 MH⁺

【0231】実施例113-h

N-{6-フルオロ-3-[(E)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1H-インダゾール-5-イル}-2-チオフエン-2-イル-アセタミド

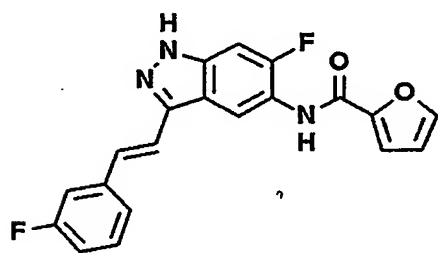
【化175】

MS (ESI) m/z 396 MH^+

【0232】実施例114-h

6-フルオロ-3-[(E)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1H-インダゾール-5-イル-アミド

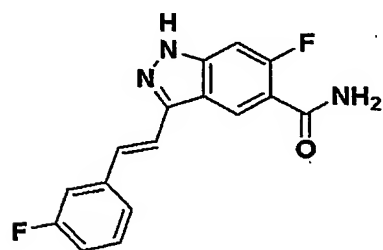
【化176】

MS (ESI) m/z 366 MH^+

【0233】実施例115-h

6-フルオロ-3-[(E)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボン酸 アミド

【化177】



実施例100-gで得られた6-フルオロ-3-[(E)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボニトリル89mgの酢酸0.4mlと水0.4mlの懸濁液に、濃硫酸1.2mlを加え、110℃

で50分間撹拌した。放冷後、氷を加え、酢酸エチル20mlとテトラヒドロフラン10mlの混合溶媒で抽出した。有機層を、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を、アルミナパッド(2.5cm径X2cm)に通した後、溶媒を減圧下に留去し、標記化合物76mgを淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) δ 7.12 (1H, dt, $J = 2.0, 8.4$ Hz), 7.39 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 7.41 (1H, dt, $J = 6.0, 8.4$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.61 (1H, s), 7.66 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 7.70 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 7.74 (1H, s), 8.50 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 13.40 (1H, s)

【0234】

本発明にかかる化合物(I)ないし(III)またはその塩は、JNK阻害作用を測定する試験において優れた作用を示した。例えば、JNK3に対する阻害作用は以下の如くであった。

【0235】試験例1

[JNK3阻害測定]

ヒト型JNK3はグルタチオンS-トランスフェラーゼ(GST)との融合タンパク質として大腸菌で発現し(GST-JNK3)、グルタチオンセファロース4Bビーズで精製した。またc-Junのアミノ酸配列1-169をGSTとの融合タンパク質として大腸菌で作製し(GST-c-Jun)、グルタチオンセファロース4Bビーズで精製し基質として使用した。化合物は100%ジメチルスルフォキシドを用いて10mMで希釈後、10%ジメチルスルフォキシド水溶液で希釈系列を作製した。96穴OPTIプレート(パーキンエルマーライフサイエンス社製)に1wellあたり希釈化合物20 μ l、基質溶液30 μ l(1.2 μ g GST-c-Jun、0.2 μ Ci [γ - ^{33}P] ATP、25mM HEPES pH=7.5, 10mM MgAcetate, 3.33 μ M ATP)、酵素溶液50 μ l(0.04 μ g GST-JNK3、25mM HEPES pH=7.5, 10mM MgAcetate)を混合して100 μ lとし、30分間反応した。反応停止液(80mM ATP、5mg/ml

グルタチオンSPAビーズ（アマシャムファルマシアバイオテク製）を100 μ l 添加することにより反応停止後、30分間振盪した。室温1000 x gで5分間遠心分離後、TopCount™（パーキンエルマーライフサイエンス社製）により発光強度を測定した。活性は、JNKの酵素活性を50%阻害する濃度、即ち、IC₅₀（nM）で表わした。

＜結果＞本発明に斯かる化合物（I）ないし（III）またはその塩は、いずれも優れたJNK3阻害活性を示した。以下に、そのIC₅₀値の例を示す。

実施例番号	IC ₅₀ 値	実施例番号	IC ₅₀ 値
28-b	175 nM	56-a	234 nM
78-f	1044 nM	106-h	195 nM

【0236】

【発明の効果】

本発明により、新規なインダゾール化合物を提供することができた。本発明にかかる化合物（I）ないし（III）またはその塩は、c-Junアミノ末端リン酸化酵素（JNK）、特にJNK3に対して優れた阻害作用を有する。従って、本発明にかかる化合物（I）ないし（III）またはその塩ならびにこれらを含んでなる医薬組成物は、免疫性疾患、炎症性疾患および／または神経変性疾患の治療剤または予防剤として有用であり、特に急性神経変性疾患（例えば脳血管障害急性期、頭部外傷、脊髄損傷、低酸素による神経障害、低血糖による神経障害等）、慢性神経変性疾患（例えばアルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、脊髄小脳変性症等）でんかん、肝性脳症、末梢神経障害、パーキンソン症候群、痙性麻痺、痛み、神経痛、感染性

脳脊髄炎、脳血管性痴呆、髄膜炎による痴呆または神経症状等の治療剤または予防剤として有用である。

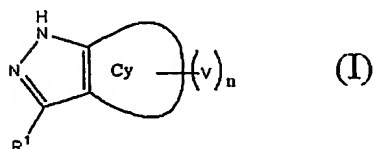
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 優れたJNK阻害作用を有する新規化合物の提供。

【解決手段】 一般式

【化1】



式中、 R^1 は式 $-(CO)_h-(NR^a)_j-(CR^b=CR^c)_k-Ar$ （前記式中 R^a 、 R^b および R^c はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基等を示す；

Cy は5または6員芳香族複素環を意味する；

V はそれぞれ独立して式 $-L-X-Y$ （式中、 L は単結合、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基等を意味する； X は単結合または式 $-A-$ （式中、 A は NR^2 、 O 、 CO 、 S 、 SO または SO_2 を示す）等を意味する； Y は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基等を意味する；）で表される化合物またはその塩。

【選択図】 なし

【書類名】

手続補正書

【あて先】

特許庁長官殿

【事件の表示】

【出願番号】

特願2002-158467

【補正をする者】

【識別番号】

000000217

【住所又は居所】

東京都文京区小石川4丁目6番10号

【氏名又は名称】

エーザイ株式会社

【代表者】

内藤晴夫

【手続補正 1】

【補正対象書類名】 特許願

【補正対象項目名】 発明者

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県稲敷郡阿見町南平台 1-12-7

【氏名】 大井 紀人

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県土浦市大字乙戸 1032-19

【氏名】 佐藤 信明

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市天久保 4-8-7 ESPERA DO
MO 1-102

【氏名】 副島 太啓

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市稲荷前 9-7 エランドつくばね第2寮2
04

【氏名】 土幸 隆司

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市松代 3-17-7 パンパイツ 201

【氏名】 寺内 太朗

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市上横場 2574-20-B102

【氏名】 直江 吉充

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市天久保 2-23-5 メゾン学園 301号
室

【氏名】 元木 貴史

【その他】

変更の理由は、本件出願に当たり、真の発明者を十分に精査・確認しなかったためである。その後、本件出願の真の発明者を、発明および特許出願に関与した関係者間で再確認したところ、別紙宣誓書に記載の通り、大井紀人他 6 名と決定された。

【プルーフの要否】 要

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2002-158467
受付番号	50300822654
書類名	手続補正書
担当官	神田 美恵 7397
作成日	平成15年 7月 1日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成15年 5月19日
【補正をする者】	申請人
【識別番号】	000000217
【住所又は居所】	東京都文京区小石川4丁目6番10号
【氏名又は名称】	エーザイ株式会社

【書類名】 手続補足書
【あて先】 特許庁長官殿

【事件の表示】

【出願番号】 特願2002-158467

【補足をする者】

【識別番号】 000000217

【住所又は居所】 東京都文京区小石川4丁目6番10号

【氏名又は名称】 エーザイ株式会社

【代表者】 内藤 晴夫

【補足対象書類名】 手続補正書

【補足の内容】 宣誓書を補足します。

【提出物件の目録】

【物件名】 宣誓書 1

発明者

住所（居所） 茨城県つくば市上横場 2574-20-B102

氏名 直江 吉充 (直江)

発明者

住所（居所） 茨城県つくば市天久保 2-23-5

メゾン学園 301号室

氏名 元木 貴史 (元木)

住所（居所） 茨城県つくば市蓮沼 248-18

氏名 光村 直洋 (光村)

住所（居所） 茨城県つくば市春日 2-24-1

エクセラン春日 306

氏名 網野 宏行 (網野)

住所（居所） 茨城県つくば市松代 5丁目 2-36

氏名 大郷 真 (大郷)

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2002-158467
受付番号	20300930007
書類名	手続補足書
担当官	神田 美恵 7397
作成日	平成15年 7月 1日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成15年 5月21日
【書留番号】	947XX775
【補足をする者】	申請人
【識別番号】	000000217
【住所又は居所】	東京都文京区小石川4丁目6番10号
【氏名又は名称】	エーザイ株式会社
【提出された物件の記事】	
【提出物件名】	宣誓書 1

特願 2002-158467

出願人履歴情報

識別番号

[000000217]

1. 変更年月日

1990年 8月29日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都文京区小石川4丁目6番10号

氏 名

エーザイ株式会社